

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-261657

(P2001-261657A)

(43)公開日 平成13年9月26日(2001.9.26)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	デマコード(参考)
C 07 D 241/04		C 07 D 241/04	4 C 0 6 3
A 61 K 31/495		A 61 K 31/495	4 C 0 8 6
31/496		31/496	
31/5355		31/5355	
31/541		31/541	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 27 頁) 最終頁に統く

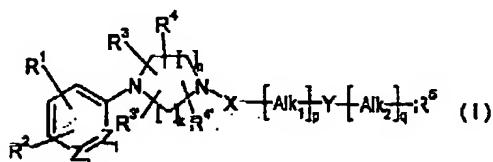
(21)出願番号	特願2000-74999(P2000-74999)	(71)出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22)出願日	平成12年3月17日(2000.3.17)	(72)発明者	谷口伸明 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内
		(72)発明者	今村雅一 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内
		(74)代理人	100089200 弁理士 長井省三 (外2名)
			最終頁に統く

(54)【発明の名称】シアノフェニル誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【課題】抗アンドロゲン作用を有し、前立腺癌、前立腺肥大症等の予防又は治療に有用なシアノフェニル誘導体の提供。

【解決手段】式(I)

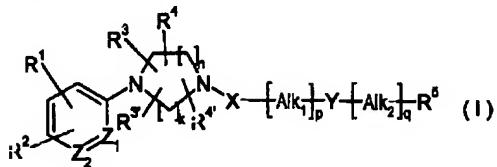


で表わされる置換基を有していてもよいアリール又はヘテロ環等を有する置換カルバモイル又は置換スルファモイル基がピペラジン環上の窒素原子に結合したピペラジノ置換新規シアノフェニル誘導体及びそれを有効成分とする医薬。式(I)の化合物の具体例にはトランヌー4-[4-(4-フルオロベンゾイル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルがある。

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(I)で示されるシアノフェニル誘導体又はその塩。

【化1】



(式中の記号は、以下の意味を示す。R¹, R²:同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲノ低級アルキル、ニトロ、カルボキシル、低級アルキル、R⁶-A-, R⁷-S(O)_p-、低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}:同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、1又は2個の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基なお、R³, R^{3'}, R⁴, 又はR^{4'}は、窒素原子2個を含む飽和環上の任意の同一又は異なった炭素原子に結合する。R⁵:水素原子、ハロゲノ低級アルキル、置換基を有していてもよいアリールー低級アルキル-O-, 置換基を有していてもよいヘテロ環ー低級アルキル-O-, カルボキシル、低級アルキル-O-C(=O)-、低級アルキル基で1又は2置換されていてもよいカルバモイル、又は置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロ環、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又はN(R⁸)R⁹-低級アルキル-O-R⁶:水素原子、ハロゲノ低級アルキル、アリール、ヘテロ環、又はN(R¹⁰)R¹¹, OH若しくは低級アルキル-O-で置換されていてもよい低級アルキルR⁷:水素原子、低級アルキル、アリール、ヘテロ環、又はN(R¹²)R¹³-R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³:同一又は異なって水素原子、低級アルキル、アリール、又はヘテロ環但し、R⁸及びR⁹, R¹⁰及びR¹¹, R¹²及びR¹³は隣接する窒素原子と一体となって他のヘテロ原子を有していてもよく置換基を有していてもよい含窒素ヘテロ環を形成することができる。

A:酸素原子、又は-NR¹⁴-

R¹⁴:水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、アリール、ヘテロ環但し、R¹⁴及びR⁶は隣接する窒素原子と一体となって他のヘテロ原子を有していてもよく置換基を有していてもよい含窒素ヘテロ環を形成することができる。

Alk1, 又はAlk2:同一又は異なって分枝を有していてもよく、置換基を有していてもよい低級アルキレン、低級アルケニレン、又は低級アルキニレン

k, n:同一又は異なって1, 2又は3

p, q:同一又は異なって0, 又は1

m:1又は2

r:0, 1又は2

X: S(O)m, -C(=O)-, 又は-C(S)-

Y:結合、酸素原子、硫黄原子、-SO-又は-S-

(O)₂-、又は-NR¹⁵-基

但し、Yが結合のとき、p+q≤1である。なお、p, qが0であり、且つYが結合の場合は、R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}の少なくとも1つは水素原子以外の基を示す。

R¹⁵:水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、アリール、-C(=O)-R¹⁶、又は-C(=O)-O-R¹⁶

R¹⁶:水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、アリール

Z₁又はZ₂:同一又は異なってCH又は窒素原子)

【請求項2】請求項1記載のシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬、特に抗アンドロゲン薬として有用な、新規シアノフェニル誘導体及びその塩並びに医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】ステロイドホルモンの一種であるアンドロゲンは精巣や副腎皮質から分泌され、男性ホルモン作用を引き起す。アンドロゲンは標的細胞内に取り込まれて、アンドロゲン受容体に作用し、アンドロゲンが結合した該受容体は2量体を形成する。次いでこの2量体がDNA上のアンドロゲンレスポンスエレメントに結合してm-RNAの合成を促進し、アンドロゲン作用を司るタンパクを誘導する事により、生体内で種々の作用を発現させる(Prostate Suppl., 6, 1996, 45-51, Trends in Endocrinology and Metabolism, 1998, 9(8), 31-7-324)。

【0003】アンドロゲンが増悪因子となる疾患には、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等が挙げられる。よって、これらアンドロゲンが関与する疾患の治療には、抗アンドロゲン剤が使用されている。現在臨床で用いられている抗アンドロゲン剤としては、基質類似のステロイド骨格を有する化合物と、非ステロイド骨格を有する化合物が知られている。前者としてクロルマジノンアセテート等が知られているが、これらの化合物は、構造類似の他のステロイドとの作用分離が十分でないため、血中ホルモンレベルの変動をきたし、リビドーの低下等重大な副作用を生じる事が知られている(Jpn.J.Clin.Oncol., 1993, 23(3), 178-185)。一方非ステロイド骨格を有する化合物として、フルタミド(特開昭49-81332), ピカルタミド(GB 8221421, WO 95/19770)等のアシリルアニリド誘導体

が公知であるが、これらは抗アンドロゲン作用が十分でない。そのため前立腺ガンの治療においてはLH-RHアゴニストとの併用療法が一般的である(Nipponrinsho, 1998, 56(8), 2124-2128)。ビペラジノシアノフェニル骨格を有する化合物としてはW095/25443にオキシトシン及びバソプレシン受容体拮抗作用を有する物質が、W096/02525号に5HTレセプター拮抗作用を示す物質が、DE 4234295には細胞間相互作用阻害剤として、W097/2245には細胞接着阻害剤の製造中間体として、W098/00402及びW098/21648には抗癌作用を有する物質が開示されているが、抗アンドロゲン作用については何ら開示も示唆もされていない。

【0004】

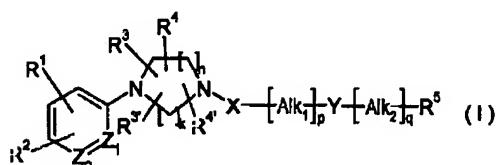
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、医薬、特に抗アンドロゲン薬として有用な、新規シアノフェニル誘導体及びその塩並びに医薬に関する。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、既存の抗アンドロゲン剤に付随する上述の問題点を解決するべく銳意研究を行ったところ、意外にも置換カルバモイル又は置換スルファモイル基が結合した新規シアノフェニル誘導体が強い抗アンドロゲン作用を有し、良好な経口活性を有する事を見出し本発明を完成させるに至った。即ち、本発明は下記一般式(I)で示されるシアノフェニル誘導体又はその塩に関する。

【0006】

【化2】



(式中の記号は、以下の意味を示す。

R¹, R²: 同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲノ低級アルキル、ニトロ、カルボキシリ、低級アルキル、R⁶-A-, R⁷-S(O)_r-、低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基
R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}: 同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、1又は2個の低級アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基

なお、R³, R^{3'}, R⁴, 又はR^{4'}は、窒素原子2個を含む飽和環上の任意の同一又は異なる炭素原子に結合する。

R⁵: 水素原子、ハロゲノ低級アルキル、置換基を有してもよいアリール-低級アルキル-O-, 置換基を有してもよいヘテロ環-低級アルキル-O-, カルボキシリ、低級アルキル-O-C(=O)-、低級アル

キル基で1又は2置換されていてもよいカルバモイル、又は置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいヘテロ環、置換基を有してもよいシクロアルキル基、又はN(R⁸)R⁹-低級アルキル-O-R⁶: 水素原子、ハロゲノ低級アルキル、アリール、ヘテロ環、又はN(R¹⁰)R¹¹, OH若しくは低級アルキル-O-で置換されていてもよい低級アルキル

R⁷: 水素原子、低級アルキル、アリール、ヘテロ環、又はN(R¹²)R¹³-

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³: 同一又は異なって水素原子、低級アルキル、アリール、又はヘテロ環但し、R⁸及びR⁹, R¹⁰及びR¹¹, R¹²及びR¹³は隣接する窒素原子と一体となって他のヘテロ原子を有してもよく置換基を有してもよい含窒素ヘテロ環を形成することができる。

A: 酸素原子、又は-NR¹⁴-

R¹⁴: 水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル、アリール、ヘテロ環但し、R¹⁴及びR⁶は隣接する窒素原子と一体となって他のヘテロ原子を有してもよく置換基を有してもよい含窒素ヘテロ環を形成することができる。

Alk1, 又はAlk2: 同一又は異なって分枝を有してもよく、置換基を有してもよい低級アルキレン、低級アルケニレン、又は低級アルキニレン

k, n: 同一又は異なって1, 2又は3

p, q: 同一又は異なって0, 又は1

m: 1又は2

r: 0, 1又は2

X: S(O)_m, -C(=O)-, 又は-C(=S)-

Y: 結合、酸素原子、硫黄原子、-SO-又は-S

(O)₂-、又は-NR¹⁵-基

但し、Yが結合のとき、p+q≤1である。なお、p, qが0であり、且つYが結合の場合は、R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}の少なくとも1つは水素原子以外の基を示す。

R¹⁵: 水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル、アリール、-C(=O)-R¹⁶, 又は-C(=O)-O-R¹⁶

R¹⁶: 水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル、アリール

Z₁又はZ₂: 同一又は異なってCH又は窒素原子)

更に本発明は、上記一般式で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬に関する。更に好ましくは、一般式(I)で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするアンドロゲンが増悪因子となる疾患の治療剤であり、アンドロゲンが増悪因子となる疾患としては、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏である。最も好ましくは、一般式(I)で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学

的に許容される塩を有効成分とする前立腺癌、前立腺肥大症の治療のための医薬組成物である。

【0007】

【発明の実施の形態】一般式(I)で示される化合物について更に説明すると、次の通りである。本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。置換基を有していてもよいアリール、ヘテロ環、若しくはシクロアルキル基は、環上に1乃至3個の置換基を有していてもよい。置換基は、置換される基の当該分野で慣用される通常の置換基を意味するが、OHで置換されていてもよい低級アルキル、OH、低級アルキル-O-CO-, 低級アルキル-O-, 低級アルキル-O-低級アルキル、低級アルキル-O-低級アルキル-O-, 低級アルキル-S-, 低級アルキル-S(=O)-, 低級アルキル-S(O)2-, 低級アルキル-C(=O)-, 低級アルキル-C(=O)-O-, 低級アルキル-CO-NH-, ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル-O-, ハロゲノ低級アルキル-O-低級アルキル、置換可のシクロアルキル、置換可のシクロアルキル-低級アルキル、ハロゲン原子、シアノ、NO₂、NH₂、オキソ、カルボキシリ、低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、モノ又はジ低級アルキルアミノ、モノ又はジ低級アルキルアミノで置換された低級アルキル-O-, 1又は2個の低級アルキル若しくは低級アルキル-C(=O)-若しくは低級アルキル-O-C(=O)-で置換されていてもよいアミノ、アミノ-O-, 1又は2個の低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、置換可のアリール、置換可のアリール-低級アルキル、置換可のアリール-低級アルキル-O-, 置換可のアリール-O-, 置換可のアリール-S-, 置換可アリール-CO-, 置換可のアリール-SO-, 置換可のアリール-SO₂-、置換可のアリール-CO-NH-, 置換可のアリール-SO₂-NH-, 置換可のヘテロ環、置換可のヘテロ環-O-, 置換可のヘテロ環-S-, 置換可のヘテロ環-CO-, 置換可のヘテロ環-SO-, 置換可のヘテロ環-SO₂-、置換可のヘテロ環-低級アルキル、置換可のヘテロ環-CO-NH-, 置換可のヘテロ環-SO₂-NH-, 置換可のヘテロ環-低級アルキル-O-, 置換可のヘテロ環-低級アルキル-CO-, 置換可のヘテロ環-低級アルキル-O-低級アルキル等が挙げられる。好ましくは、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキル-O-, 低級アルキル-C(=O)-, 低級アルキル-S-, 低級アルキル-S(=O)-, 低級アルキル-S(O)2-, 低級アルキル-O-低級アルキル-O-, シアノ、ニトロ、オキソ(=O), モノ又はジ低級アルキルアミノで置換された低級アルキル-O-, 1又は2個の低級アルキル若しくは低級アルキル-C(=O)-若しくは低

級アルキル-O-C(=O)-で置換されていてもよいアミノ、アミノ-O-, 低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、1又は2個の低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、カルボキシリ、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル-O-, ハロゲノ低級アルキル-O-低級アルキル、置換可のアリール-O-, 置換可のアリール-C(=O)-, 置換基を有していてもよいヘテロ環、置換可のヘテロ環-低級アルキル、置換可のヘテロ環-O-, 置換可のヘテロ環-CO-, 置換可のヘテロ環-低級アルキル-O-, 置換可のヘテロ環-低級アルキル-CO-, 置換可のヘテロ環-低級アルキル-O-低級アルキル又はOH基である。なお、上記「置換可」とは、置換基を有していてもよいことを意味する。これらの置換基の例としては低級アルキル、ハロゲン原子、アリール低級アルキルが好ましい。「低級アルキル」は直鎖状または分枝状の炭素数1~6の低級アルキル基が好ましく、たとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシリなどがあげられる。置換基を有してもよい低級アルキル基の置換基は、ハロゲン原子、アリール基等の置換基が挙げられる。「低級アルキレン」は直鎖状または分枝状の炭素数1~6の低級アルキレン基が好ましく、たとえばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどがあげられ、好ましくは炭素数1~3のアルキレンである。「低級アルケニレン」は直鎖状または分枝状の炭素数2~6の低級アルケニレン基の任意の位置に1以上の二重結合を有する基であり、好ましくは炭素数2~4のアルケニレンである。「低級アルキニレン」は直鎖状または分枝状の炭素数2~6の低級アルキニレン基の任意の位置に1以上の三重結合を有する基であり、好ましくは炭素数2~4のアルキニレンである。「アリール」は炭素数6~12の芳香族炭素水素基であり、たとえばフェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、ビフェニルなどがあげられる。更には、炭素数6~10のものが好ましい。「ハロゲン原子」としてはたとえば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子などがあげられる。

【0008】「ハロゲノ低級アルキル」の低級アルキル基は上記のC_{1~6}アルキル基が好ましく、ハロゲノC_{1~6}アルキル基としてはたとえば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-クロロエチル、2,2-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチルなどがあげられ、トリフルオロメチルが好ましい。「シクロアルキル基」は炭素数3~10からなる3~8員脂環状炭化水素基であり、たとえばシクロ

プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが好ましい。「ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至4個を含むる又は6員ヘテロアリール基或いは飽和ヘテロ環、または、ベンゼン環や他のヘテロ環と結合した2環系ヘテロアリール基、を意味し、該ヘテロアリールとしては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、チオフェン、チオピラン、フラン、ピラン、ジオキソラン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、チアジン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、フラザン、ジオキサゾール、オキサジン、オキサジアジン、ジオキサジン、トリアジン、テトラゾール等が挙げられ、飽和ヘテロ環としては、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロビラン、[1, 4]ジオキサン、テトラヒドロチオフェン、[1, 4]ジチアン基等が挙げられ、結合したヘテロアリールとしてはインドール、イソインドール、イングゾール、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾフラザン、イミダゾビリジン、イミダゾピラジン、ピリドピリジン、フタラジン、ナフチリジン、インドリジン、プリン、キノリジン、シンノリン、イソクマリン、クロマン等が挙げられる。好ましくは、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン等の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至2個を含むる又は6員ヘテロアリール基である。

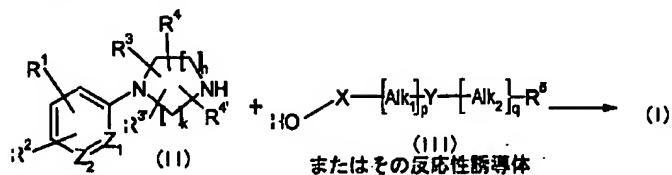
【0009】「R⁸及びR⁹、R¹⁰及びR¹¹、R¹²及びR¹³、又はR¹⁴及びR⁶は隣接する窒素原子と一体となって他のヘテロ原子を有していてもよく置換基を有していてよい含窒素ヘテロ環を形成」とは、R⁸及びR⁹に隣接している窒素原子の他に、他のヘテロ原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1個を含んでいても良い又は6員ヘテロ環であり、オキソ基、低級アルキル、アリール等の置換基を1-2個有していてよい。前記「ヘテロ環」に定義される飽和ヘテロ環又はヘテロアリールに挙げられる環のうち、窒素原子に結合手を有するものが挙げられる。好ましくは、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル、チオモルホリノ、1-ピロリル、1-イミダゾリル、3-チアゾリル、3-オキサゾリル、1-ピリジ

ル等の基である。本発明化合物において3級アミン又はスルフィドを有する化合物は当該窒素原子又は硫黄原子が適当な酸化段階にオキシド化されていてもよく、それらのオキシド化誘導体をすべて包含するものである。更に本発明化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件の下で本発明の1級アミン、又は2級アミン、OH、COOH等に変換できる基である。

【0010】本発明化合物(I)は、アミド結合に基づく幾何異性体が存在する。置換基の種類によっては、1個乃至複数個の炭素、窒素、硫黄等の不斉中心や軸不斉を有する場合もあり、これに基づく(R)体、(S)体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。また、置換基の種類によっては、二重結合を有するので、(Z)体、(E)体等や、さらにシクロヘキサン等の環に基づくシス体、トランス体等の幾何異性体が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。本発明化合物は塩を形成する。具体的には、無機酸若しくは有機酸との酸付加塩、あるいは無機若しくは有機塩基との塩であり、製薬学的に許容しうる塩が好ましい。これらの塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくは磷酸等の鉱酸、または亜酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸若しくは、トルエンスルホン酸等の有機酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸との付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩等を挙げることが出来る。更に4級アンモニウム塩であることもできる。4級アンモニウム塩は、具体的には低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトリシラートまたはベンジルハライド等であり、好ましくはメチルヨージドまたはベンジルクロリド等である。更に、本発明化合物は水和物、エタノール和物等の溶媒和物を形成することがあり、化合物によっては結晶多形を有する場合もあり、これらを全て包含する。(製造法)

【0011】第一製法

【化3】



(式中の記号は、前記のとおりである。)

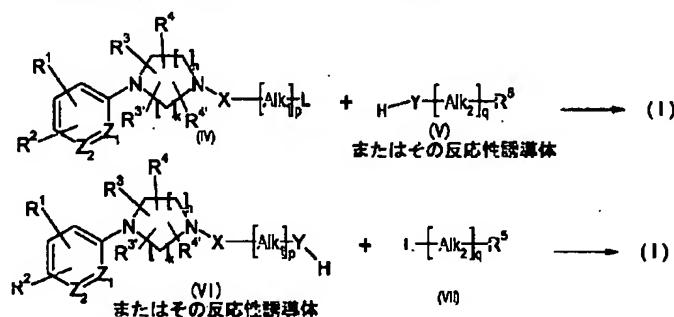
本製造法は、一般式(I I)で示される置換アミン又はその塩と、一般式(I I I)で示される化合物又はその反応性誘導体とを反応させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により本発明化合物(I)を製造する方法である。化合物(I I I)の反応性誘導体としては、カルボン酸のメチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、などの通常のエステル、p-ニトロフェニルエステルなどのフェニルエステル、酸クロリド、酸ブロミドの如き酸ハライド、酸アジド、2,4-ジニトロフェノールなどのフェノール系化合物や1-ヒドロキシスルホニミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)などのN-ヒドロキシアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル、対称型酸無水物、アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやビバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や、トリフェニルホスフィンなどの有機磷化合物とN-ブロモスルホニミド等の活性化剤の組み合わせで得られる磷酸系の混合酸無水物などの混合酸無水物、スルホン酸無水物、スルホニルクロリド、スルホニルブロミド、また各種スルホニルクロリドとHOBtから合成される1-ヒドロキシベンゾトリアゾール誘導体のようなスルホン酸が活性化された誘導体、イソシアナート誘導体、チオイソシアナート誘導体、スルフィニルクロリド誘導体が挙げられる。またカルボン酸を遊離酸で反応させると、又は活性エステルを単離せずに反応させるとき、又は活性エステルを単離せずに反応させる時など、ジクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC)、tert-ブチリソシアナート、2-クロロ-1-メチルビリジニウムトシレート、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージド、ベンゼンスルホニルクロリド、塩化シアヌル等の縮合剤を使用するのが好適である。一方スルホン酸またはそのナトリウム塩はラ塩化リン、オキシ塩化リン、チオニルクロリド等によりスルホニルクロリドに変換することは良く知られており、これによりスルホンアミドを合成することが出来る。この際N、N-

ジメチルホルムアミド(DMF)のようなアミド誘導体を触媒として用いることも好適である。またスルホン酸ナトリウム等のスルホン酸の塩はトリフェニルホスフィンジブロミドまたはトリフェニルホスフィンジクロリド等の活性化剤によりアミンと反応してスルホンアミドを合成することが知られており、これらの方法を用いることにより、公知のスルホン酸またはその塩からスルホンアミドを合成することが可能である。

【0012】特に本発明においては酸クロリド、酸無水物、スルホニルクロリドを用いるか活性エステル化剤との共存下に反応させる方法、あるいは、イソシアナート又はチオイソシアナートとの反応が有利である。反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハログン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、アセトニトリル、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドンやジメチルイミダゾリジノン等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。尚、反応に際して、置換アミン(I I)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアミニン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、ピコリン、ルチジン、コリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)などの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンなどは溶媒とすることもできる。この際分子内に存在する酸素原子、硫黄原子、窒素原子等は保護基と結合していることが望ましい場合があり、このような保護基としてはGreene及びWuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜使い分けることができる。

【0013】第二製法

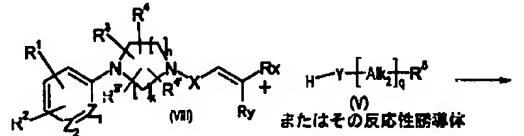
【化4】



(式中の記号は、前記のとおりである。但ししほは脱離基

を表す。)

本製造法は、一般式(IV)又は(VII)で示される脱離基を有する化合物に対し、一般式(V)または(VI)で示される化合物又はその反応性誘導体とを反応させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により他の本発明化合物(I)を製造する方法である。化合物(IV)又は(VII)の脱離基としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨージド等のハロゲン誘導体、メタンスルホナート、ベンゼンスルホナート、トルエンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナート等のスルホナート誘導体等が使用可能であり、反応を円滑に進めるために触媒量から過剰量のヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、テトラブチルアンモニウムプロミドの様な第4級アンモニウム塩等のハロゲン化物を用いることが可能である。化合物(V)または(VI)の反応性誘導体としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、セリウム等の金属塩、第四級アンモニウム塩等がある。また反応系内に、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基やトリエチルアミン、カリウムブトキシド、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキ



(式中の記号は、前記のとおりである。但し R_x , R_y は水素原子、低級アルキル、アリール、ヘテロ環、 $-O-$ （置換）アルキル、 $-O-$ （置換）アリール、 $-O-$ （置換）ヘテロ環を表す)

本製造法は、一般式(VIII)で示される化合物に対し、一般式(V)で示される化合物又はその反応性誘導体とを反応させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により他の本発明化合物(Ia)を製造する方法である。本反応の際は共役付加として知られる様々な条件を使用可能である。化合物(V)の反応性誘導体としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、セリウム、銅等の金属塩、第四級アンモニウム塩等がある。また反応系内に、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基やトリエチルアミン、カリウムブトキシド、ナトリウムメトキシド、ジイソプロピルエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリ

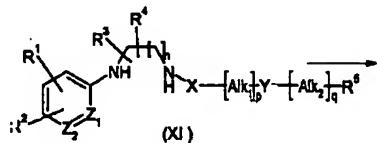
サメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMAP、ピコリン、ルチジン、コリジン、DBU、DBNなどの有機塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンなどは溶媒とすることもできる。反応は使用する化合物や塩基などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、2-エトキシエタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、ニトロメタン、アセトニトリル、DME、DMA、N-メチルピロリドンやジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホラミド、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体や使用する塩基によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

【0014】第三製法

【化5】

ウムヘキサメチルジシラジド、ポタシウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、D MAP、ピコリン、ルチジン、コリジン、DBU、DBNなどの有機塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンなどは溶媒とすることもできる。また本反応は酢酸、トリフルオロ酢酸、トシリ酸等の有機酸、塩化アンモニウム、塩酸、硫酸等の無機酸、ボロントリフルオリド、塩化アルミニウム、塩化第四ズ等のルイス酸、又は酸性イオン交換樹脂やシリカゲル等の各種酸性条件下で行うことも可能である。酢酸などは溶媒として用いることもできる。反応は使用する化合物や塩基などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、イソアミルアルコール、*t*-ブタノール、2-エトキシエタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒ

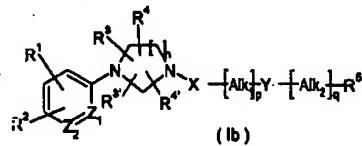
ドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、ニトロメタン、アセトニトリル、DMF、DMA、N-メチルピロリドンやジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホラミド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノ



ン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体や使用する塩基によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

【0015】第四製法

【化6】



(式中の記号は、前記のとおりである。)

本製造法は、一般式 (XI) で示される化合物を環化させて、本発明化合物 (Ib) を製造する方法である。本反応に置いて、アルデヒド又はケトン及びアセタール、ケタール、チオケタール等のカルボニル等価体が環化に使用される。反応は一般に第三製法で示した酸性条件又は塩基性条件が使用可能であり、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハログン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、DMF、DMA、やジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。中でも酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が特に好適である。

【0016】上記の製法に従って合成した本発明化合物は、酸化、還元、エステル化、アミド化、加水分解、縮合、置換反応等の公知の反応を用いた官能基等の変換により、他の本発明化合物に変換可能であり、その一部を製造例に示した。このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、その塩、その水和物、その溶媒和物として単離精製される。本発明化合物 (I) の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、汎過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。各種の異性体は、適当な原料化合物や反応剤または反応条件を使用することにより選択的に合成するか、または異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法（例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等）により、立体化学的に純粹な異性体に導くことができる。本発明化合物又はその塩又はその薬理学的に許容されるプロドラッグの1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

【0017】投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、

散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.01~500mg程度、非経口投与の場合成人1日当たり0.001~50mg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0018】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例

えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す沪過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0019】以下に実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。本発明は、これらの実施例に何ら制限されるものではない。なお、実施例で用いられる原料化合物の製造方法を参考例として説明する。

【0020】参考例1-1

トランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル
4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル
1gとトランス-2,5-ジメチルピペラジン2.4gを、DMF 30m1に溶解し、80°Cにて一昼夜加熱した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上乾燥後、減圧にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(10:1, v/v)溶出部より表題化合物1.3gを得た。参考例1-1と同様に、参考例1-2乃至1-7を合成した。これらの構造及び物性値は表1に示す。

参考例2

t-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシラートの合成
氷冷下でDIBOC 10.9gのテトラヒドロフラン(THF)溶液15m1を2-メチルピペラジン10gのTHF溶液150m1に加えた。一夜攪拌後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を乾燥し、減圧下溶媒を留去する事により表題化合物8.94gを黄色油状物質として得た。

参考例3

t-ブチル 4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシラート
参考例2で合成したt-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシラート4.46g, 4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンゾニトリル6.74g, 及びジイソプロピルエチルアミン7.76m1をDMF 50m1中、100°Cで2日間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出後、有機層を乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1, v/v)を用いて溶出し、表題化合物5.6gを白色結晶として得た。

【0021】参考例4

4-(2-メチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル
参考例3で合成したt-ブチル 4-(4-シアノ-3

-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシラート2.85gをトリフルオロ酢酸50m1中、0°C~室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、飽和重曹水で中和し酢酸エチルで抽出後、有機層を乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(10:1:0.1, v/v/v)溶出部より、表題化合物5.6gを薄黄白色結晶として得た。参考例2乃至4の物性値は表2 参考例IIに示す。

参考例5

4-(4-ベンジル-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル
ジイソプロピルアミン1.22m1を無水THF 20m1に溶解し、-20°Cで1.55Mのブチルリチウム/ヘキサン溶液5.6m1を加え、10分間攪拌した後-78°Cに冷却した。参考例1-6で合成した4-(4-ベンジル-3-オキソピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル2.08gの無水THF溶液20m1を滴下し20分間攪拌後、ヨウ化イソプロピル0.87m1を加えた。室温まで昇温させ一時間攪拌後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1, v/v)溶出部より表題化合物1.4gを泡状物質として得た。

参考例6-1

4-(4-ベンジル-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル
参考例5で合成した4-(4-ベンジル-2-イソプロピル-3-オキソピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル1.36gの無水THF溶液20m1中に0°Cにて1Mボラン-THF溶液7.1m1を滴下し、1時間攪拌した。次いで室温まで昇温し、更に6時間攪拌した。メタノール15m1, 1N塩酸34m1を加え15分間加熱還流した後、反応液を減圧下濃縮した。次いで飽和重曹水で中和した後酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)溶出部より表題化合物1.22gを油状物質として得た。

参考例6-1と同様に参考例6-2を合成した。

参考例7-1

4-(2-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル
参考例6-1で合成した4-(4-ベンジル-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル1.17gおよび10%パラジウム

カーボン120mgをメタノール25ml中、常圧水素雰囲気下室温で9時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて沪別し沪液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム－メタノール-29%アンモニア水(10:1:0.1, v/v/v)溶出部より、表題化合物0.79gを黄色油状物質として得た。参考例7-1と同様に参考例7-2を合成した。参考例5乃至7-2の構造及び物性値は表2 参考例I I Iに示す。

【0022】参考例8-1

N-[2-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリノ)-1,1-ジメチルエチル]-4-フルオロベンゼンスルホンアミド
4-(2-アミノ-2-メチルプロピルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル1.0gをジクロロメタン30mlに溶解し、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド833mgを滴下し室温にて2.5時間攪拌した。酢酸エチルを加え水洗後乾燥し溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)溶出部より表題化合物1.4gを得た。次いで酢酸エチル-ヘキサンから結晶化を行い1.08gの表題化合物を得た。参考例8-1と同様に、以下の参考例8-2を合成した

N-[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリノ)ブチル]-4-フルオロベンズアミド

参考例9-1

(2S, 5R)-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル(+/-)-トランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル50gをエタノール-水(9:1, v/v)500mlに溶解し、(-)-ジベンゾイル酒石酸16.6gを加え21.6gの塩を得た。次いでエタノール-水より再結晶を行い、15.7gの塩を得た。この塩30gをトルエン200mlに懸濁し、5%炭酸カリウム水溶液200mlを加え、室温にて2時間攪拌した。酢酸エチルを加え抽出した後、溶媒を留去して表題化合物18gを得た。

参考例9-2

(+)-ジベンゾイル酒石酸を用いて参考例9-1と同様の操作により(2R, 5S)-トランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルを得た。

参考例10-1

(2S, 5R)-4-(4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン1.0gのピリジン10ml溶液に4-フルオロ-2-ト

リフルオロメチルベンゾニトリル926mg及びトリエチルアミン2.0mlを加え、90°Cで2日間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル(9:2, v/v)溶出部より表題化合物620mgを白色の固体として得た。

参考例10-2

参考例10-1と同様にして(2R, 5S)-1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジンを用い(2S, 5R)-4-(4-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルを合成した。

【0023】参考例11-1

(2S, 5R)-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル(2S, 5R)-4-(4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル0.31gのジクロロエタン20ml溶液に1-クロロエチル クロロホルムート0.92mlを加え、加熱還流条件下2日攪拌した。反応液を濃縮し、メタノール20mlを加え加熱還流条件下1日攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム-メタノール(9:1, v/v)で精製し表題化合物0.19gを黄色油状物として得た。本化合物の比旋光度及び光学活性HPLCカラムでの挙動は、参考例11-1の(-)-DIBETAを用いて得られた化合物に一致した。

参考例11-2

参考例11-1と同様にして(2S, 5R)-4-(4-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルより(2S, 5R)-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルを得た。

参考例12

4-(2-ベンジルアミノ-2-メチルプロピルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル
4-(2-アミノ-2-メチルプロピルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル2.51gをジクロロメタン50mlに溶解し、酢酸0.6ml及びベンズアルデヒド1.09mlを加えた。次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド3.1gを加え室温にて一夜攪拌した。飽和重曹水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥し溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)溶出部より表題化合物3.2gを無色油状物として得た。

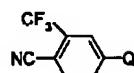
参考例13

4-(4-ベンジル-5, 5-ジメチル-2-オキソピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

4-(2-ベンジルアミノ-2-メチルプロピルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル2.52

gをTHF 30m1に溶解し、水15m1及び40%ホルマリン1.66m1を加え80度にて14時間加熱した。溶媒を濃縮し水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチルへキサン(1:1, v/v)溶出部より表題化合物1.58gを得た。参考例8-1乃至13の物性値は表3に示す。上記参考例化合物の構造及び物性値を以下の表に示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

参考例I



Ref.No.	Q	DATA	備考
1-1		NMR(CDCl3) δ: 1.20(8H,d,J=7), 2.72(1H,dd,J=5,13), 3.02-3.18(1H,m), 3.26-3.49(3H,m), 3.70-3.82(1H,m), 4.01-4.14(1H,m), 6.98(1H,dd,J=2,9), 7.11(1H,d,J=2), 7.82(1H,d,J=9)	trans
1-2		NMR: δ: 2.41(1H,br), 2.78-2.83(4H,l,m), 3.33-3.38(4H,m), 7.21(1H,dd,J=2,7), 7.27(1H,d,J=2), 7.81(1H,d,J=7)	
1-3		NMR: δ: 1.69-1.77(2H,m), 2.28(1H,br), 2.61-2.68(2H,m), 2.82-2.87(2H,l,m), 3.55-3.80(2H,m), 3.82-3.88(2H,m), 7.00-7.05(2H,m), 7.74(1H,d,J=8)	
1-4		NMR: δ: 1.08(6H,s), 1.51(2H,br), 3.02(2H,d,J=6), 6.80-6.91(1H,m), 7.04-7.11(1H,m), 7.15(1H,br), 7.88(1H,d,J=9)	
1-5		NMR: δ: 1.36(2H,br), 1.38-1.47(2H,l,m), 1.52-1.62(2H,m), 2.53-2.60(2H,m), 3.09-3.18(2H,m), 6.80-6.84(1H,m), 7.01(1H,br), 7.26-7.34(1H,m), 7.70(1H,d,J=9)	
1-6		NMR: δ: 3.37-3.44(2H,m), 3.69-3.6(2H,l,m), 4.17(2H,s), 4.62(2H,s), 7.20(1H,d,J=2,9), 7.25-7.39(6H,m), 7.88(1H,d,J=9)	
1-7		NMR: δ: 1.03(8H,d,J=6), 2.24-2.39(2H,m), 2.67-2.82(2H,m), 3.63-3.83(2H,m), 7.27-7.31(1H,m), 7.60(1H,d,J=9)	cis

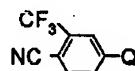
【0025】

【表2】

参考例II

Ref.No.	DATA
2	NMR: δ: 0.02(3H,d,J=6), 1.39(9H,s), 2.13-2.35(1H,m), 2.43-2.55(2H,m), 2.74-2.83(1H,m), 3.65-3.78(2H,m)
3	NMR: δ: 1.05(3H,d,J=7), 1.42(9H,s), 2.93-3.25(3H,m), 3.68-3.81(2H,m), 3.84-3.98(1H,br), 4.23-4.38(1H,br), 7.15-7.21(1H,m), 7.22-7.27(1H,m), 7.83-7.87(1H,m)
4	NMR: δ: 1.12(3H,d,J=6), 2.30-2.50(1H,br), 2.60-2.70(1H,m), 2.78-2.88(2H,m), 2.93-3.03(2H,m), 3.58-3.65(1H,m), 4.12-4.21(1H,m), 7.14-7.19(1H,m), 7.29(1H,d,J=2), 7.81(1H,d,J=9)

参考例III



Ref.No.	Q	DATA
6		NMR: δ: 0.07(3H,d,J=6), 1.07(3H,d,J=6), 2.18-2.33(1H,m), 3.43-3.50(2H,m), 3.58-3.69(1H,m), 3.76-3.88(1H,m), 4.38(1H,d,J=7), 4.43(1H,d,J=15), 4.71(1H,d,J=15), 7.21-7.28(6H,m), 7.28-7.38(2H,m), 7.81(1H,d,J=8)
6-1		NMR: δ: 0.06(3H,d,J=7), 0.81(3H,d,J=7), 1.88-2.00(1H,m), 2.01-2.11(1H,m), 2.50-2.61(1H,m), 2.82-2.94(2H,m), 3.17-3.23(1H,m), 3.85(1H,d,J=13), 3.87(1H,d,J=13), 3.77-3.91(2H,m), 7.15-7.22(2H,m), 7.24-7.30(1H,m), 7.30-7.38(4H,m), 7.73(1H,d,J=9)
6-2		NMR: δ: 1.13(8H,s), 2.40-2.48(2H,m), 3.33-3.43(4H,m), 3.51(2H,brs), 7.19-7.40(7H,m), 7.79(1H,d,J=9)
7-1		NMR: δ: 0.68(3H,d,J=7), 0.97(3H,d,J=7), 2.26-2.44(1H,br), 2.62-2.68(3H,m), 2.84-2.92(1H,m), 3.00-3.14(2H,m), 3.63-3.77(2H,m), 7.12-7.19(2H,m), 7.71(1H,d,J=9)
7-2		NMR: δ: 1.05(8H,s), 2.77-2.88(2H,m), 3.25-3.43(4H,m), 7.15-7.28(2H,m), 7.78(1H,d,J=9)

【0026】

【表3】

参考例IV

Ref.No.	DATA
8-1	MS(FAB) 416 [M+H] ⁺
8-2	MS(FAB) 380 [M+H] ⁺
9-1	MS(FAB) 284 [M+H] ⁺ ; [α] _D ²⁵ =+100.8 (c=1.016, EtOH)
9-2	MS(FAB) 284 [M+H] ⁺ ; [α] _D ²⁵ =-97.04 (c=1.014, EtOH)
10-1	NMR(CDCI ₃): 1.08 (3H, d, J=7), 1.24 (3H, d, J=7), 2.48 (1H, dd, J=2, 6), 2.89 (1H, dd, J=4, 12), 3.15 (1H, m), 3.37 (1H, d, J=12), 3.48 (1H, dd, J=3, 12), 3.57 (1H, d, J=14), 3.67 (1H, d, J=14), 4.00 (1H, m), 6.89 (1H, dd, J=3, 9), 7.08 (1H, d, J=3), 7.28-7.35 (5H, m), 7.58 (1H, d, J=9)
10-2	NMR: 0.92 (3H, d, J=7), 1.15 (3H, d, J=6), 6.10-6.18 (1H, m), 6.19-5.29 (1H, m), 6.72-5.90 (1H, m), 7.14-7.25 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=9)
11-1,2	NMR: 8.03-8.09 (1H, m), 8.61-8.58 (1H, m), 9.20-9.24 (1H, m), 13.81 (1H, br s)
12	NMR: 1.13 (8H, s), 3.03-3.18 (2H, m), 3.32 (2H, brs), 6.88-6.99 (2H, m), 7.12-7.40 (6H, m), 7.69 (1H, d, J=9)
13	NMR: 1.26 (6H, s), 3.14 (2H, brs), 3.60 (2H, brs), 3.70 (2H, brs), 7.20-7.40 (5H, m), 7.87-7.95 (1H, m), 8.08-8.13 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=8)

【0027】実施例1-1

トランス-4-[4-(4-フルオロベンゾイル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例1-1で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル300mgを、ジクロロメタン10mLに溶解し、ピリジン0.1mLを加え、氷冷下p-フルオロベンゾイルクロリド0.14mLを滴下した。室温にて2時間攪拌した後、飽和重曹水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール(50:1, v/v)溶出部より表題化合物370mgを得た。次いで酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、表題化合物266mgを無色結晶として得た。実施例1-1と同様に、実施例1-2乃至1-3を合成した。

実施例2-1

(2S, 5R)-4-[4-(4-フルオロフェニルアセチル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例9-1で合成した(2S, 5R)-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル500mg、4-フルオロフェニル酢酸545mgをDMF 7.5mLに溶解し、HOBr 477mg及びトリエチルアミン0.5mLを加えた。次いで氷冷下WSC 750mgを加え、室温にて3時間攪拌した。3規定水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を1規定塩酸次いで飽和食塩水で洗浄後乾燥し、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール(200:1, v/v)溶出部より表題化合物を得た。次いでジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、表題化合物425mgを無色結晶として得た。実施例2-1と同様に、実施例2-2乃至2-23を合成した。

【0028】実施例3

(2S, 5R)-4-[4-(2,5-ジメチル-3-

ピリジルメトキシアセチルピペラジン-1-イル)]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル
3-ピリジルメタノール141mg及びカリウムt-ブトキシド141mgをTHF 10mLに懸濁し30分攪拌した。次いで(2S, 5R)-4-(4-クロロアセチル-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル141mgを加え60度にて3時間攪拌した。氷冷後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール(20:1, v/v)溶出部より表題化合物177mgを油状物として得た。

実施例4-1

トランス-4-[2,5-ジメチル-4-(3-モルホリノプロピオニル)ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 一塩酸塩

トランス-4-(4-アクリロイル-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル510mg及びモルホリン140mgをトルエン10mLに溶解し一夜加熱還流した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール(100:1, v/v)溶出部より表題化合物540mgを油状物として得た。次いでこれをエタノールに溶解し、4規定塩酸酢酸エチルを加え表題化合物450mgを無色結晶として得た。実施例4-1と同様に、実施例4-2を合成した。

【0029】実施例5-1

4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4,4-ジメチル-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例8-2で合成したN-[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリノ)ブチル]-4-フルオロベンズアミド800mgを酢酸15mLに懸濁し、ホルマリン362mg及び濃塩酸一滴を加え50°Cで2時間加熱した。溶媒を留去して得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホ

ルム-メタノール(100:2, v/v)溶出部より表題化合物520mgを得た。次いでメタノールから結晶化を行い表題化合物343mgを得た。実施例5-1と同様に、実施例5-2を合成した。

実施例6

(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-(4-ビペリジニル)アセチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル一塩酸塩

実施例2-22で合成した(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-[1-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)モルホリン-4-イル]アセチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル1.84gを酢酸エチル36mlに溶解し、4規定塩酸酢酸エチル溶液を加え室温にて2時間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和炭酸カリウム溶液で洗浄し次いで溶媒を減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルを用いて結晶化し、更にエタノール-ジエチルエーテルより再結晶を行い、表題化合物1.20gを得た。

実施例7

(2S, 5R)-4-[4-[1-(2-フルオロベンジルピペラジン-4-イル)アセチル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル一塩酸塩

実施例6で合成した(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-(4-ビペリジニル)アセチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

塩酸塩300mgをアセトニトリル5mlに溶解し、トリエチルアミン0.28ml及びo-フルオロベンジルクロリド0.12mlを加え室温にて一夜攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和炭酸カリウム溶液で洗浄した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール(97:3, v/v)溶出部より得たフリー体を、4規定塩酸酢酸エチルを加え塩酸塩とし、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化を行い340mgの表題化合物を得た。

【0030】実施例8

(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-[4-(ビリジン-4-カルボニル)ビペリジニル]アセチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル一塩酸塩

実施例6で合成した(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-(4-ビペリジニル)アセチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

塩酸塩190mgをDMF4mlに溶解し、トリエチルアミン0.97ml、イソニコチン酸86mg及びHOt95mgを加え更にWSC160mgを加えた。室温にて一夜攪拌した後酢酸エチルを加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。次いで有機層を1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し溶媒を留去した。残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール(95:5, v/v)溶出部より得たフリー体を、4規定塩酸酢酸エチルを加え塩酸塩とし、エタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化を行い160mgの表題化合物を得た。

実施例9

(2S, 5R)-4-[4-(4-(1-カルバモイル)ビペリジニル)アセチル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

実施例6で合成した(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-(4-ビペリジニル)アセチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 塩酸塩300mgをジクロロメタン5mlに懸濁し、トリエチルアミン0.094mlを加え10分間攪拌し、次いでトリメチルシリルイソシアナート0.72mlを加えた。室温にて一夜攪拌した後クロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール(93:7, v/v)溶出部より、表題化合物250mgを得た。

【0031】実施例10

エチル(2R, 5S)-4-[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル)フェニル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]スルホニルベンゾアート

実施例1-8で合成した(2R, 5S)-4-[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル)フェニル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]スルホニル安息香酸500mg 142mgをDMF15mlに溶解し、HOt82mgを加えた。次いで室温にてWSC117mgを加え、1時間後エタノール3mlを加え一夜攪拌した。酢酸エチルを加え水洗後、飽和食塩水で洗浄し溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)溶出部より表題化合物133mgを得た。

実施例11

(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-(ピリジン-3-スルホニル)ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

トリフェニルホスフィンジブロミド2.43gをアセトニトリル10mlに懸濁しピリジン-3-スルホン酸ナトリウム1.0gを加え室温にて10時間攪拌した。参考例9-1で合成した(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル453mgを、アセトニトリル10mlに溶解し氷冷下滴下し、ピリジン0.5mlを加え室温にて6時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)溶出部より得られ

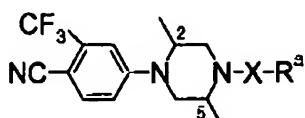
た表題化合物を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い4.85mgの結晶を得た。以下の表に上記実施例の構造及び物性値を示す。なお、表中の記号は参考例の表と同様の意味を有し、それ以外の記号については以下の意味を有する。

実施例 I

Ex.: 製造例番号, Et : エチル, tBu : 1, 1-ジメチルエチル, Ac : アセチル

【0032】

【表4】

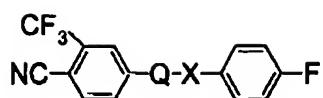


Ex.No.	X	Ra	DATA	備考
1-1	CO	4-F-Ph-	MS(FAB) 406[M+H] ⁺ ; NMR δ: 0.94-1.34(6H,m), 7.15-7.37(4H,m), 7.42-7.60(2H,m), 7.85(1H,d,J=9)	(2RS, 5SR)
1-2	CO	-CH ₂ Ph	NMR δ: 0.88-0.99(3H,m), 1.05-1.13(3H,m), 3.48-3.92(4H,m), 4.13-4.42(2H,m), 7.15-7.37(7H,m), 7.78-7.82(1H,m)	(2S, 5R)
1-3	CO	-CH ₂ Cl	MS(FAB) 3/9[M+H] ⁺ ; NMR δ: 0.9/-1.30(6H,m), 3.5-3.8(2H,m)	(2S, 5R)
1-4	CO	-CH=CH ₂	MS(FAB) 338 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
1-5	SO ₂	Me	NMR δ: 3.00(3H,s), 3.29-3.43(3H,m), 3.77 (1H,d,J=13), 4.05-4.11(1H,m), 4.35-4.42(1H,m)	(2S, 5R)
1-6	SO ₂	Et	MS(FAB) 3/6 [M+H] ⁺	(2S, 5R)
1-7	SO ₂	-CH ₂ Ph	NMR δ: 3.23-3.38(3H,m), 3.73 (1H,d,J=14), 4.00-4.08(1H,m), 4.28-4.34(1H,m), 4.50(2H,s), 7.33-7.45(5H,m)	(2S, 5R)
1-8	SO ₂	4-COOH-Ph-	MS(FAB) 466 [M-H] ⁺	(2S, 5R)
1-9	SO ₂	-CH ₂ Cl	MS(FAB) 398 [M+H] ⁺	(2S, 5R)
1-10	SO ₂	-CH=CH ₂	MS(FAB) 374 [M+H] ⁺	(2S, 5R)
1-11	SO ₂	Ph	MS(FAB) 424 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
1-12	SO ₂	4-Me- ¹³ C-	MS(FAB) 438 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
1-13	SO ₂	4-F-Ph-	MS(FAB) 442 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
1-14	SO ₂	4-CF ₃ -Ph-	MS(FAB) 492 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
1-15	SO ₂	3-CF ₃ -Ph-	MS(FAB) 492 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
1-16	SO ₂	4-CF ₃ O-Ph-	MS(FAB) 508 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
1-17	SO ₂	4-NO ₂ -Ph-	MS(FAB) 467 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
1-18	SO ₂	4-NC-Ph-	MS(FAB) 449 [M+H] ⁺ ; NMR δ: 0.95(3H,s,J=7), 1.00(3H,s,J=7), 1.05-1.13(3H,m), 3.24-3.57(3H,m), 3.68-3.79(1H,m), 4.20-4.45(2H,m), 7.18-7.27(2H,m), 7.83(1H,d,J=9), 8.00-8.15(4H,m)	(2S, 5R)
1-19	SO ₂	4-tBu-Ph-	MS(FAB) 480 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
1-20	SO ₂	4-AcNH-Ph-	MS(FAB) 481 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
1-21	SO ₂	F 	MS(FAB) 460 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
1-22	SO ₂		MS(FAB) 475 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
1-23	SO ₂		MS(FAB) 450 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)

【0033】

【表5】

实施例 II



Ex.No.	Q	X	DATA	備考
1-24	-N(CH ₃) ₂ -	CO	MS(FAB) 3/9[M+H] ⁺ ; NMR δ: 3.30-3.70(8H,m), 7.20-7.25(1H,m), 7.28-7.34(3H,m), 7.50-7.57(2H,m)	
1-25	-N(CH ₃) ₂ -	CO	MS(FAB) 392 [M+H] ⁺ ; NMR δ: 1.56-2.20(2H,m), 6.68-7.32(5H,m), 7.40-7.52(1H,m), 7.70-7.84(1H,m)	
1-26	-N(CH ₃) ₂ -	SO ₂	MS(FAB) 428 [M+H] ⁺ ; NMR δ: 1.75-1.85(2H,m), 3.28-3.35(2H,m), 3.40-3.45(2H,m), 3.61-3.69(2H,m), 3.72-3.78(2H,m), 6.97-7.04(2H,m), 7.26-7.34(2H,m), 7.70-7.82(3H,m)	
1-27	Me -N(CH ₃) ₂ - Me	SO ₂	MS(FAB) 442 [M+H] ⁺ ; NMR δ: 1.32(6H,d,J=6), 3.08-3.18(2H,m), 3.60-3.70(2H,m), 4.07-4.20(2H,m), 7.05-7.14(2H,m), 7.33(2H,dd, J=9, 9), 7.77(2H,m), 7.86-7.94(2H,m)	cis
1-28	-N(CH ₃) ₂ - Me Me	CO	MS(FAB) 408 [M+H] ⁺ ; NMR δ: 1.52(6H,s), 3.45-3.54(2H,m), 3.65-3.72(2H,m), 3.78(2H,bre), 7.05-7.18(2H,m), 7.27(2H,dd, J=9, 9), 7.45-7.53(2H,m), 7.83(1H,d,J=9)	
1-29	-N(CH ₃) ₂ - Me Me	SO ₂	MS(FAB) 442 [M+H] ⁺ ; NMR δ: 1.31(6H,s), 3.47-3.58(4H,m), 3.62-3.72(2H,m), 7.12-7.18(1H,m), 7.19-7.24(1H,m), 7.44(2H,dd, J=9, 9), 7.82(1H,d,J=9), 7.89-7.97(2H,m)	
1-30	iPr -N(CH ₃) ₂ -	SO ₂	MS(FAB) 458 [M+H] ⁺ ; NMR δ: 0.71(3H,d,J=7), 1.01(3H,d,J=6), 2.30-2.43(3H,m), 3.23-3.38(1H,m), 3.55-3.63(1H,m), 3.70-3.78(1H,m), 3.92-4.02(2H,m), 7.13-7.25(2H,n), 7.47(2H,dd, J=9, 9), 7.75(1H,d,J=9), 7.78-7.86(2H,m)	
1-31	Me -N(CH ₃) ₂ -	CO	MS(FAB) 392 [M+H] ⁺ ; NMR δ: 0.90-1.22(3H,n), 7.15-7.35(4H,m), 7.45-7.63(1H,m), 7.86(1H,d,J=9)	

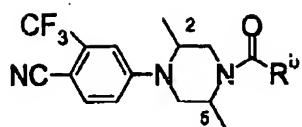
实施例 III

Ex.No.	structure	DATA
1-32		MS(FAB) 375[M+H] ⁺ ; NMR δ: 0.94-1.22(3H,m), 7.15-7.30(2H,m), 7.52(1H,dd,J=5, 8), 7.86(1H,d,J=9), 8.60-8.73(2H,m)

【0034】

【表6】

实施例IV



Ex.No.	Rb	DATA	储考
2-1		MS(FAB) 407 [M+H] ⁺ ; NMR: δ: 0.96-1.23(6H,m), 7.12-7.84(1H,m)	(2S, 5R)
2-2		MS(FAB) 379 [M+H] ⁺ ; NMR: δ: 0.97-1.17(6H,m), 6.95-6.99(2H,m), 7.21-7.39(3H,m), 7.83(1H,d,J=9)	(2S, 5R)
2-3		MS(FAB) 444 [M+H] ⁺ ; NMR: δ: 1.03-1.27(6H,m), 3.80(3H,s), 6.98-6.98(2H,m), 7.08-7.20(1H,m), 7.26-7.31(2H,m), 7.50-7.53(1H,m), 7.69-7.71(2H,m), 7.85(1H,d,J=9)	(2S, 5R)
2-4		MS(FAB) 446 [M+H] ⁺ ; NMR: δ: 0.95-1.18(6H,m), 3.71(3H,s), 6.82-6.85(2H,m), 7.15-7.25(4H,m), 7.83(1H,d,J=9)	(2S, 5R)
2-5		MS(FAB) 432 [M+H] ⁺ ; NMR: δ: 1.03-1.28(6H,m), 7.28-7.48(6H,m), 7.68-7.70(1H,m), 7.85(1H,d,J=9), 7.98-8.01(1H,m)	(2S, 5;?)
2-6		MS(FAB) 420 [M+H] ⁺ ; NMR: δ: 1.03-1.25(6H,m), 6.90-7.01(1H,m), 7.13-7.14(1H,m), 7.24-7.30(2H,m), 7.51-7.52(1H,m), 7.66-7.73(2H,m), 7.85(1H,d,J=9)	(2S, 5;?)
2-7		MS(FAB) 418 [M+H] ⁺ ; NMR: δ: 0.83-1.45(6H,m), 4.75-5.02(2H,m), 6.90-7.32(7H,m), 7.83-7.88(1H,m)	(2S, 5;?)
2-8		MS(FAB) 432 [M+H] ⁺ ; NMR: δ: 0.99-1.26(6H,m), 6.91-6.94(3H,m), 7.23-7.30(4H,m), 7.84(1H,d,J=9)	(2S, 5;?)
2-9		MS(FAB) 444 [M+H] ⁺ ; NMR: δ: 0.99-1.30(6H,m), 7.24-7.29(2H,m), 7.62-7.58(2H,m), 7.63-7.68(1H,m), 7.85(1H,d,J=9), 7.99-8.01(2H,m)	(2S, 5;?)
2-10		MS(FAB) 403 [M+H] ⁺	(2S, 5;?) 一塩酸塩
2-11		MS(FAB) 432 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
2-12		MS(FAB) 436 [M+H] ⁺	(2RS, 5S;?)
2-13	4-Me-Ph-	MS(FAB) 416 [M+H] ⁺	(2RS, 5S;?)
2-14		MS(FAB) 470 [M+H] ⁺	(2RS, 5S;?)
2-15		MS(FAB) 416 [M+H] ⁺	(2RS, 5S;?)
2-16		MS(FAB) 432 [M+H] ⁺	(2RS, 5S;?)
2-17		MS(FAB) 456 [M+H] ⁺	(2RS, 5S;?)

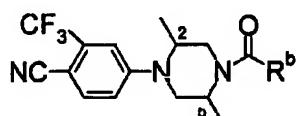
【0035】

【表7】

実施例IVの続き

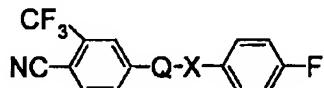
Ex.No.	Rb	DATA	備考
2-18		MS(ESI-AB) 403 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
2-19		MS(ESI-AB) 408 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR)
2-20		MS(FAB) 478 [M+H] ⁺ ; NMR(CDCl ₃): δ: 3.50-3.75(2H,m), 4.12-4.43(2H,m), 4.84-4.74(0.5H,m), 7.20-7.32(2H,m)	(2RS, 5SR)
2-21		MS(FAB) 422 [M+H] ⁺	(2S, 5R)
2-22		MS(FAB) 509 [M+H] ⁺ ; NMR(CDCl ₃): δ: 1.05-1.36(6H,m), 1.45(9H,s)	(2S, 5R)
2-23		MS(FAB) 423 [M+H] ⁺	(2S, 5R)

実施例V



Ex.No.	Rb	DATA	備考
3		MS(FA:I) 433 [M+H] ⁺	(2S, 5R)
4-1		MS(FA:I) 425 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR) 一塩酸塩
4-2		MS(FA:I) 438 [M+H] ⁺	(2RS, 5SR) 二塩酸塩

実施例VI

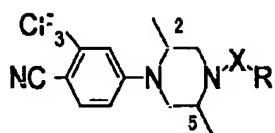


Ex.No.	Q	X	DATA
5-1		CO	MS(FAB) 392 [M+H] ⁺ ; NMR: δ: 1.6-2.0(4H,m), 3.1-3.8(4H,m), 5.0-5.4(2H,m)
5-2		SO ₂	MS(FAB) 428 [M+H] ⁺ ; NMR: δ: 1.03(3H,s), 1.05(3H,s), 3.34(2H,s), 3.58(2H,s), 6.93-6.99(1H,m), 7.01-7.06(1H,m), 7.43(2H,dd,J=9,9), 7.88(1H, d,J=9), 8.02-8.10(2H,m)

【0036】

【表8】

実施例VII



Ex.No.	X	R	DATA	備考
6	CO		MS(FAB) 409[M+H]+	(2S, 5R) 一塩酸塩
7	CO		MS(FAB) 517[M+H]+	(2S, 5R) 一塩酸塩
8	CO		MS(FAB) 514[M+H]+	(2S, 5R) 一塩酸塩
9	CO		MS(FAB) 452[M+H]+	(2S, 5R)
10	SO2		MS(FAB) 496[M+H]+; NMR: δ: NMR(CDCl3): δ: 1.03(3H,d,J=7), 1.19(3H,d,J=7), 1.42(3H,s), 4.42(2H,q,J=7), 7.87-7.95(2H,m), 8.16-8.24(2H,m)	(2S, 5R)
11	SO2		NMR(CDCl3): δ: 1.09(3H,d,J=7), 1.20(3H,d,J=7), 7.49-7.57(1H,m), 8.10-8.18(1H,m), 8.81-8.88(1H,m), 9.03-9.09(1H,m)	(2S, 5R)

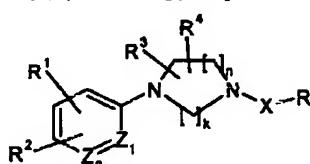
これらの実施例と同様の製造法又は通常の合成法を用いることにより以下の化合物も合成できる。式中B nはベンジルを意味し、その他の記号は前記のとおりである。

なお、R³、R⁴は、R^{3'}、R^{4'}も含めて記載している。

【0037】

【表9】

実施例VIII

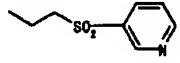
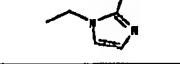
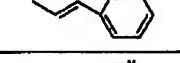
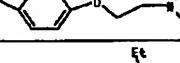
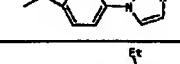
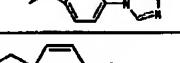
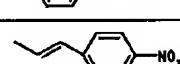
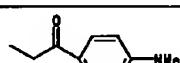
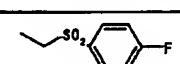
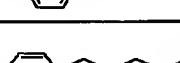
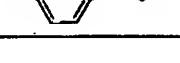


No.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	iR ³	R ⁴	k	n	X	R
1	3-CF ₃	CH	CH	4-NO ₂	2-Me	5-Me	2	1	CO	
2	3-CF ₃	CH	CH	4-NO ₂	2-Me	5-Me	2	1	CO	
3	3-OMe	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	

【0038】

【表10】

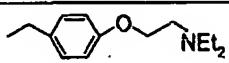
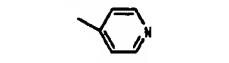
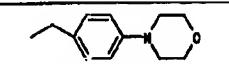
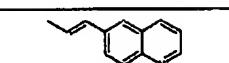
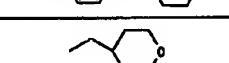
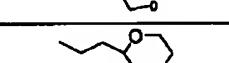
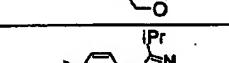
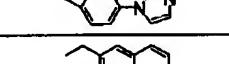
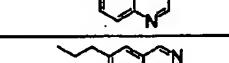
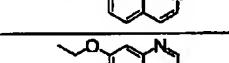
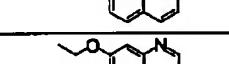
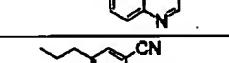
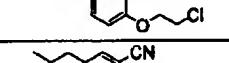
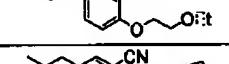
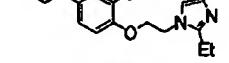
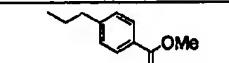
実施例図の続き

No.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	R ⁴	k	n	X	R
4	3-OMe	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
5	3-Me	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
6	3-Me	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
7	3-iPr	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
8	3-iPr	CH	CH	4-NO ₂	2-Me	5-Me	2	1	CO	
9	3-iPr	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
10	3-iPr	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
11	3-S-iPr	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
12	3-S-iPr	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
13	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
14	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
15	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	-	2	1	CO	
16	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	-	2	1	CO	
17	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-iPr	-	2	1	CO	
18	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
19	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
20	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	

【0039】

【表11】

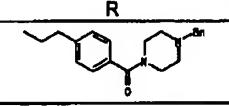
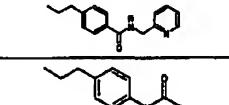
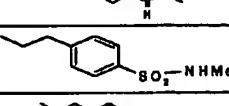
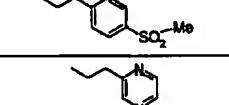
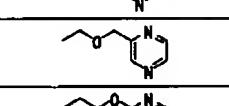
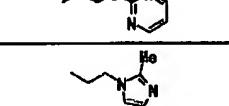
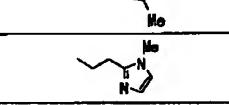
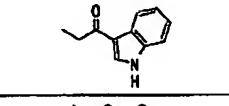
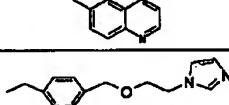
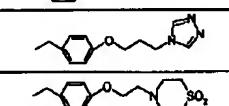
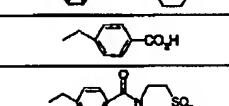
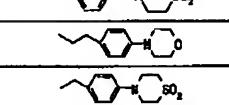
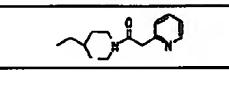
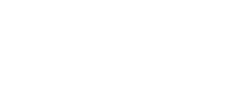
実施例Ⅶの続き

No.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	R ⁴	k	n	X	R
21	3-Cl	CH	CH	1-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
22	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	
23	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	
24	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	
25	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	
26	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
27	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
28	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
29	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
30	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
31	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
32	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
33	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
34	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
35	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
36	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
37	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
38	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
39	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	

【0040】

【表12】

実施例Rの統計

No.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	R ⁴	k	n	X	R
40	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
41	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
42	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
43	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
44	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
45	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
46	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
47	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
48	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
49	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
50	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
51	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
52	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
53	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
54	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
55	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
56	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
57	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
58	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
59	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	

【0041】

【表13】

実施例図の続き

No.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	R ⁴	k	n	X	R
60	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	
61	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	
62	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	
63	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	
64	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	
65	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
66	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	-C(=O)-Me
67	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	-C(=O)-iPr
68	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	-C(=O)-Ph
69	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	-C(=O)CH ₂ -i ³ h
70	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
71	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
72	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
73	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
74	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
75	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	-C(=O)-CH ₂ Br
76	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
77	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
78	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
79	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
80	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
81	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	-CH ₂ COOEt

【0042】

【表14】

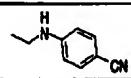
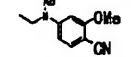
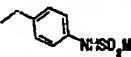
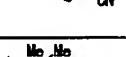
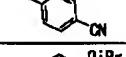
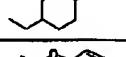
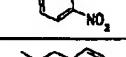
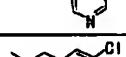
実施例Ⅶの続き

No.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	R ⁴	k	n	X	R
82	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
83	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
84	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
85	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
86	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
87	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
88	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	-	3-Me	2	1	CO	
89	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	-	3-Me	2	1	CO	
90	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
91	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	-	3-Me	2	1	CO	
92	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	-	3-Me	2	1	CO	
93	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	5-Me	5-Me	2	1	CO	
94	3-O(CH ₂) ₂ OMe	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
95	3-NH ₂	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
96	3-Me	CH	CH	4-CN	3-Me	3-Me	2	1	CO	
97	3-Me	CH	N	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
98	3-Me	N	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
99	3-CN	CH	CH	4-CN	2-Me	-	1	1	SO ₂	
100	3-CN	CH	CH	4-CN	2-Me	4,4-diMe	1	1	SO ₂	
101	3-CN	CH	CH	4-CN	2-Me	4,4-diMe	1	1	CO	
102	3-SO ₂ NH ₂	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	

【0043】

【表15】

実施例Ⅷの続き

No.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	R ⁴	k	n	X	R
103	3-CO ₂ Me	CH	CH	4-NO ₂	2-Me	5-Me	2	1	CO	
104	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	2-Me	2	1	CO	
105	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	2-Me	2	1	CO	
106	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	2-Me	2	1	SO ₂	
107	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	2-Me	2	1	SO ₂	
108	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
109	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
110	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
111	3-N Cyclopentyl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
112	3-N Cyclopentyl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
113	3-N Cyclopentadienyl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	
114	3-N Cyclopentadienyl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
115	3-N Cyclohexyl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
116	3-N Cyclohexyl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	
117	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
118	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	SO ₂	
119	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	SO ₂	
120	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	3-Me	3-Me	2	1	CO	
121	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	3-Me	-	2	1	CO	
122	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	3-Me	-	2	1	CO	

【0044】

【表16】

実施例Ⅷの続き

No.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	R ⁴	k	n	X	R
123	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5,5-diMe	2	1	SO ₂	
124	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5,5-diMe	2	1	CO	
125	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5,5-diMe	2	1	CO	
126	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5-Me	2	1	CO	
127	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5-Me	2	1	CO	
128	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5-Me	2	1	CO	
129	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5-Me	2	1	SO ₂	
130	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5-Me	2	1	SO ₂	
131	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	SO ₂	
132	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
133	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
134	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
135	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
136	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
137	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
138	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
139	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	-CH ₂ SO ₂ NH-Ph
140	3-CF ₃	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	SO	4-Me-Ph-

【0045】本発明化合物の有用性は、下記の試験方法により確認することができる。

1. ヒトアンドロゲン受容体に対する転写活性化作用

ヒト アンドロゲン受容体発現遺伝子、MMTVレポーター遺伝子安定形質転換体およびSV40レポーター遺伝子安定形質転換体の取得

CHO細胞を、直径100 mmの細胞培養用ディッシュに 1×10^6 個播き、12~18時間後に、リン酸カルシウムと共沈殿させたヒト アンドロゲン受容体発現プラスミド、MMTV-LTRレシフェラーゼレポータープラスミド（ネオマイシン耐性遺伝子も含む）を加えトランスクレプションを

行った。1.5時間後に培地を除き、細胞を数段階に希釈し播き直し、培地にGENETICIN（登録商標）（ネオマイシン）を終濃度500 μg/mlとなるように加えた。約1週間後、ネオマイシンによって選択された細胞を剥がし、限界希釈法によりヒト アンドロゲン受容体発現遺伝子、MMTV-LTRレシフェラーゼレポーター遺伝子を恒常に発現する細胞を単離取得した（CHO/MMTV安定形質転換体）。上記と同様にしてSV40レポーター遺伝子安定形質転換体を取得した。ただし、SV40レポータープラスミドとネオマイシン耐性遺伝子発現プラスミドを同時にトランスクレクトした（CHO/SV40安定形質転換体）。

ヒト アンドロゲン受容体に対する転写活性化抑制作用の評価(antagonist作用)

CHO/MMTV安定形質転換細胞およびCHO/SV40安定形質転換細胞を、それぞれ96well細胞培養用ルミノプレートに 1×10^4 個播き、6~8時間後にDHT(最終濃度0.3nM)と同時に本発明化合物を添加した。化合物添加18時間後に1%トリトン-Xおよび10%グリセロールを含む溶液20μlを加え細胞を溶かし、0.47mMルシフェリンを含むルシフェラーゼ基質液100μlを加え、ルミノメーターを用いて発光量を測定し、これらをヒト アンドロゲン受容体によるMMTV-LTR転写活性化および、非特異的なSV40プロモーター転写活性化により得られるルシフェラーゼの活性とした。本発明化合物による転写活性化抑制作用を0.3nM DHTにより誘導される転写活性に対する阻害率として以下の式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100(I' - X') / (I' - B)$$

I': 0.3nM DHTのみ添加した場合の(MMTVルシフェラーゼ活性)/(SV40ルシフェラーゼ活性)
B: 無処置での(MMTVルシフェラーゼ活性)/(SV40ルシフェラーゼ活性)

X': 本発明化合物と0.3nM DHTを同時に添加した場合の(MMTVルシフェラーゼ活性)/(SV40ルシフェラーゼ活性)

上記の方法で算出した阻害率が50%となる本発明化合物の濃度からIC₅₀を求めた。

【0046】2. ラット アンドロゲン受容体に対する結合活性の評価

(1) ラット前立腺細胞質分画の調製

精巣摘出24時間後の20週齢雄性Wistarラットから腹側前立腺を摘出した。ホモジナイズ後、800×g×20分間遠心分離後、上清をさらに223,000×g×60分間遠心分離し、上清を回収し細胞質分画を得た。

(2) 前立腺細胞質アンドロゲン受容体に対する³H-ミボレロンの特異的結合の測定

(1) 得た細胞質分画をタンパク濃度で1mg/mlに調製したものをラット アンドロゲン受容体溶液とした。ラット アンドロゲン受容体溶液400μlに³H-ミボレロン、トリアムシノロン アセテート、ジメチルスルホキシド(DMSO)を最終濃度でそれぞれ1nM, 1μM, 5%となるよう加え最終容量を0.5mlとした。4°Cで18時間静置した後、0.05%デキストランーT70および0.5%グルコ G-60を含む溶液500μlを加え混合し、4°Cで15分間静置した後に遠心分離して上清を回収した。回収した上清600μlにバイオフロー 5mlを加え混合後、放射活性を測定し、ラット アンドロゲン受容体への³H-ミボレロンの総結合量を求めた。非特異的結合量は、上記のDMSOの代わりに非標識のミボレロンを含むDMSO溶液を非

標識ミボレロン最終濃度が40μMとなるよう加え、上記と同様にして求めた。総結合量と非特異的結合量との差をアンドロゲン受容体に結合した特異的結合量とした。

【0047】(3) ³H-ミボレロンの特異的結合に対する本発明化合物の阻害活性

本発明化合物を含むDMSO溶液を濃度を変えて³H-ミボレロンと同時に加え、(2)と同様に反応させ、本発明化合物が存在した場合のラット アンドロゲン受容体に結合した³H-ミボレロンの特異的結合量を求めた。この値と(2)で求めた値より、³H-ミボレロンの特異的結合に対する本発明化合物の阻害活性のIC₅₀を求めた。さらにIC₅₀から解離常数KiをCheng and Prusoffの式*により求めた。

*: Cheng Y.C. and Prusoff W.H., Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which cause 50% inhibition of an enzymatic reaction., Biochem. pharmacol., 22, 3099(1973)

【0048】3. 成熟雄性ラットに対する前立腺縮小作用

10週令の雄性Wistarラットに対して、本発明化合物を0.5%メチセルロース溶液に懸濁し1日1回15日間連続経口投与した。最終投与6時間後、腹側前立腺の湿重量を測定し、本発明化合物の前立腺縮小作用を検討した。本発明化合物の前立腺縮小作用は、本発明化合物を投与した群を試験群、メチセルロースのみを投与した群を対照群、投与直前に去勢その後メチセルロースのみを投与した群を去勢群として、以下の計算式により算出した。

$$\text{縮小率 (\%)} = 100(B - A) / (B - C)$$

A : 試験群の腹側前立腺湿重量

B : 対照群の腹側前立腺湿重量

C : 去勢群の腹側前立腺湿重量

これにより求めた縮小率から直線回帰法によりED₅₀値を算出した。これらの試験結果より、本発明化合物の抗アンドロゲン作用を確認した。従って、本発明化合物はアンドロゲンが増悪因子となる前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等の疾患の治療剤として有用である。

【0049】

【発明の効果】本発明化合物は、血中の性ホルモンへの影響が少なく、強力な抗アンドロゲン剤となることが期待できる有用な化合物である。従って、本発明化合物は前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等の治療又は予防剤として有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A 61 K 31/551		A 61 K 31/551	
A 61 P 13/08		A 61 P 13/08	
35/00		35/00	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 07 D 233/02		C 07 D 233/02	
243/08	5 0 7	243/08	5 0 7
	5 0 8		5 0 8
295/18		295/18	A
401/06		401/06	
401/12		401/12	
403/06		403/06	
403/10		403/10	
403/12		403/12	
403/14		403/14	
405/06		405/06	
405/12		405/12	
409/06		409/06	
(72) 発明者 木野山 功 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株 式会社内		(72) 発明者 神徳 宏 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株 式会社内	
(72) 発明者 三水 清寛 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株 式会社内		F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB04 BB08 CC34 CC36 CC41 CC54 CC64 CC73 CC78 CC82 CC92 CC95 DD06 DD12 DD14 DD15 DD23 DD29 DD34 EE01	
(72) 発明者 河南 英次 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株 式会社内		4C086 AA01 AA03 BC50 BC51 BC53 BC54 BC60 BC62 BC73 BC88 GA02 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA81 ZB26 ZC10	
(72) 発明者 岡田 稔 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株 式会社内			

* NOTICES *

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to physic at physic, a new cyanophenyl derivative especially useful as an anti-androgen medicine, and its salt list.

[0002]

[Description of the Prior Art] The androgen which is a kind of steroid hormone is secreted from a testis or the adrenal cortex, and causes a male sex hormone operation. The androgen is incorporated in a target cell, and acts on an androgen receptor, and this acceptor that the androgen combined forms a dimer. Subsequently, this dimer combines with the androgen-response-element on DNA, composition of m-RNA is promoted, and in the living body and various operations are made to discover by guiding the protein which manages an androgen operation (Prostate Suppl., 6 and 1996, 45-51, Trends in Endocrinology and Metabolism, 1998, 9 (8), 317-324).

[0003] A prostatic cancer, prostatomegaly, masculinism, a virilism, the baldness, the acne, the seborrhea, etc. are mentioned to the disease from which the androgen serves as an exacerbation factor. Therefore, the anti-androgen agent is used for the therapy of the disease in which these androgen participates. The compound which has the steroid frame of substrate resemblance as an anti-androgen agent used by the current clinical one, and the compound which has a non-steroid frame are known. Although KURORU serious non acetate etc. is known as the former, since these compounds do not have enough operation separation with other steroids of structure resemblance, fluctuation of the hormone level in blood is caused and producing serious side effects, such as a fall of libido, is known (Jpn.J.Clin.Oncol., 1993, 23 (3), 178-185). As a compound which has a non-steroid frame on the other hand, although acyl anilide derivatives, such as flutamide (Provisional Publication No. 49-81332) and bicalutamide (GB 8221421 and WO 95/19770), are well-known, these do not have an enough anti-androgen operation. Therefore, in the therapy of a prostatic cancer, a combination therapy with LH-RH agonist is common (Nipponrinsho, 1998, 56 (8), 2124-2128). As a compound which has a piperazino cyanophenyl frame The matter with which the matter which has oxytocin and vasopressin acceptor antagonism in ** WO 95/25443 shows 5HT receptor antagonism to WO 96/No. 02525 to DE 4234295 as a biotaxis inhibitor WO 97/2245 is attained to WO98/00402 as manufacture intermediate field of a cell adhesion inhibitor. Although the matter which has an anticancer operation is indicated by WO 98/21648, about the anti-androgen operation, neither indication nor suggestion is carried out at all.

[0004]

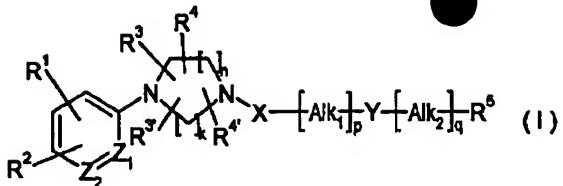
[Problem(s) to be Solved by the Invention] The purpose of this invention is related with physic at physic, a new cyanophenyl derivative especially useful as an anti-androgen medicine, and its salt list.

[0005]

[Means for Solving the Problem] When this invention persons inquired wholeheartedly so that they may solve the above-mentioned trouble which accompanies the existing anti-androgen agent, they came to complete header this invention for having the anti-androgen operation with the strong new cyanophenyl derivative which permutation carbamoyl or a permutation sulfamoyl group combined also unexpectedly, and having good oral activity. That is, this invention relates to the cyanophenyl derivative shown by the following general formula (I), or its salt.

[0006]

[Formula 2]



(The notation in a formula shows following semantics.)

R1, R2 : The same or -- differing -- hydrogen atom, halogen atom, cyano , halogeno low-grade alkyl, nitroglycerine, carboxyl, low-grade alkyl, and R6-A-, R7-S(O) r-, low-grade alkyl-C(=O)- or the low-grade alkyl-O-C(=O)-radical R3, R3', R4, and R4': -- the same -- or it is carbamoyl group and low-grade alkyl-C(=O)- or the low-grade alkyl-O-C(=O)-radical which is different and may be permuted by the hydrogen atom, the low-grade alkyl group, 1, or two low-grade alkyl groups -- R3, R3', R4, or R4' two nitrogen atoms It combines with the same or a different carbon atom of the arbitration on the included saturation ring.

R5 : even if it has a hydrogen atom, halogeno low-grade alkyl, and a substituent Even if it has good aryl-low-grade alkyl-O- and a substituent Even if it has 1, the carbamoyl which may be carried out 2 ****s or the aryl which may have the substituent, the heterocycle which may have the substituent, and a substituent by good heterocycle-low-grade alkyl-O-, carboxyl, and low-grade alkyl-O-C(=O)- and the low-grade alkyl group A good cycloalkyl radical, or N(R8) R9-low-grade alkyl-O-R6: -- a hydrogen atom, halogeno low-grade alkyl, aryl, heterocycle, or N (R10) -- you may permute by R11, OH, or low-grade alkyl-O- low-grade -- an alkyl R7:hydrogen atom, low-grade alkyl, aryl, and heterocycle -- Are united with the same or nitrogen atom with which a hydrogen atom, low-grade alkyl, aryl or heterocycle however R8, R9 and R10, and R11, R12 and R13 adjoin by differing. Or N(R12) R13-R8, R9, R10, R11, R12, R13 : other hetero atoms The nitrogen-containing heterocycle which may have and may have the substituent can be formed.

A: An oxygen atom or -NR14-R14 : the low-grade alkyl which may have the hydrogen atom and the substituent, aryl; heterocycle, however R14 and R6 can form the nitrogen-containing heterocycle which may have other hetero atoms united with the adjoining nitrogen atom, and may have the substituent.

Alk1 or Alk2: -- the same -- or, even if it differs and has branching Even if it is good and has the substituent Good low-grade alkylene, low-grade ARUKENIREN, Or low-grade alkynylene k and n : The same It differs. 1 Or 2 or 3p and q: -- the same-- or it differs, and it is p+q<=1 when 0, 1m:1, or 2r:0; 1, or 2 X:S (O) m, -C(=O)- or -C(=S)-Y:association, oxygen atom, sulfur atom, and -SO-, -S(O)2- or a -NR15-radical, however Y are association. In addition, q is p and0, and when Y is association, at least one of R3, R3', R4, and the R4' shows radicals other than a hydrogen atom.

R15: -- the low-grade alkyl, the aryl Z1, or Z2: which may have the low-grade alkyl which may have the hydrogen atom and the substituent, aryl, -C(=O)-R16 or the -C(=O)-O-R16R16:hydrogen atom, and the substituent -- the same -- or -- differing -- CH or a nitrogen atom

Furthermore, this invention relates to the physic which makes an active principle the cyanophenyl derivative shown by the above-mentioned general formula, or its salt permitted pharmaceutically. Furthermore, it is the therapy agent of the disease from which the androgen which makes an active principle preferably the cyanophenyl derivative shown by the general formula (I) or its salt permitted pharmaceutically serves as an exacerbation factor, and they are a prostatic cancer, prostatomegaly, masculinism, a virilism, the baldness, the acne, and the seborrhea as a disease from which the androgen serves as an exacerbation factor. It is a physic constituent for the therapy of the prostatic cancer which makes an active principle most preferably the cyanophenyl derivative shown by the general formula (I), or its salt permitted pharmaceutically, and prostatomegaly.

* NOTICES *

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

TECHNICAL FIELD

[Field of the Invention] This invention relates to physic at physic, a new cyanophenyl derivative especially useful as an anti-androgen medicine, and its salt list.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPI are not responsible for any
damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

PRIOR ART

[Description of the Prior Art] The androgen which is a kind of steroid hormone is secreted from a testis or the adrenal cortex, and causes a male sex hormone operation. The androgen is incorporated in a target cell, and acts on an androgen receptor, and this acceptor that the androgen combined forms a dimer. Subsequently, this dimer combines with the androgen-response-element on DNA, composition of m-RNA is promoted, and in the living body and various operations are made to discover by guiding the protein which manages an androgen operation (Prostate Suppl., 6 and 1996, 45-51, Trends in Endocrinology and Metabolism, 1998, 9 (8), 317-324).

[0003] A prostatic cancer, prostatomegaly, masculinism, a virilism, the baldness, the acne, the seborrhea, etc. are mentioned to the disease from which the androgen serves as an exacerbation factor. Therefore, the anti-androgen agent is used for the therapy of the disease in which these androgen participates. The compound which has the steroid frame of substrate resemblance as an anti-androgen agent used by the current clinical one, and the compound which has a non-steroid frame are known. Although KURORU serious non acetate etc. is known as the former, since these compounds do not have enough operation separation with other steroids of structure resemblance, fluctuation of the hormone level in blood is caused and producing serious side effects, such as a fall of libido, is known (Jpn.J.Clin.Oncol., 1993, 23 (3), 178-185). As a compound which has a non-steroid frame on the other hand, although acyl anilide derivatives, such as flutamide (Provisional Publication No. 49-81332) and bicalutamide (GB 8221421 and WO 95/19770), are well-known, these do not have an enough anti-androgen operation. Therefore, in the therapy of a prostatic cancer, a combination therapy with LH-RH agonist is common (Nipponrinsho, 1998, 56'(8), 2124-2128). As a compound which has a piperazino cyanophenyl frame The matter with which the matter which has oxytocin and vasopressin acceptor antagonism in ** WO 95/25443 shows 5HT receptor antagonism to WO 96/No. 02525 to DE 4234295 as a biotaxis inhibitor WO 97/2245 is attained to WO98/00402 as manufacture intermediate field of a cell adhesion inhibitor. Although the matter which has an anticancer operation is indicated by WO 98/21648, about the anti-androgen operation, neither indication nor suggestion is carried out at all.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPI are not responsible for any
damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

EFFECT OF THE INVENTION

[Effect of the Invention] this invention compound has little effect of the sex hormone on [in blood], and it is the useful compound which can expect to become a powerful anti-androgen agent. Therefore, this invention compound is useful as the therapy of a prostatic cancer, prostatomegaly, masculinism, a virilism, the baldness, the acne, the seborrhea, etc., or preventive.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPI are not responsible for any
damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

TECHNICAL PROBLEM

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The purpose of this invention is related with physic at physic, a new cyanophenyl derivative especially useful as an anti-androgen medicine, and its salt list.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

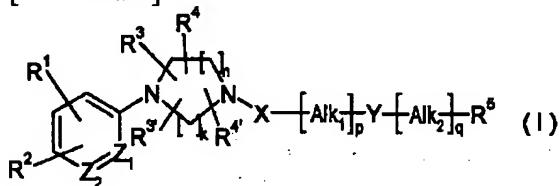
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

MEANS

[Means for Solving the Problem] When this invention persons inquired wholeheartedly so that they may solve the above-mentioned trouble which accompanies the existing anti-androgen agent, they came to complete header this invention for having the anti-androgen operation with the strong new cyanophenyl derivative which permutation carbamoyl or a permutation sulfamoyl group combined also unexpectedly, and having good oral activity. That is, this invention relates to the cyanophenyl derivative shown by the following general formula (I), or its salt.

[0006]

[Formula 2]



BEST AVAILABLE COPY

(The notation in a formula shows following semantics.)

R1, R2 : The same or -- differing -- hydrogen atom, halogen atom, cyano , halogeno low-grade alkyl, nitroglycerine, carboxyl, low-grade alkyl, and R6-A-, R7-S(O) r-, low-grade alkyl-C(=O)- or the low-grade alkyl-O-C(=O)-radical R3, R3', R4, and R4': -- the same -- or it is carbamoyl group and low-grade alkyl-C(=O)- or the low-grade alkyl-O-C(=O)-radical which is different and may be permuted by the hydrogen atom, the low-grade alkyl group, 1, or two low-grade alkyl groups -- R3, R3', R4, or R4' two nitrogen atoms It combines with the same or a different carbon atom of the arbitration on the included saturation ring.

R5 : even if it has a hydrogen atom, halogeno low-grade alkyl, and a substituent Even if it has good aryl-low-grade alkyl-O- and a substituent Even if it has 1, the carbamoyl which may be carried out 2 ****s or the aryl which may have the substituent, the heterocycle which may have the substituent, and a substituent by good heterocycle-low-grade alkyl-O-, carboxyl, and low-grade alkyl-O-C(=O)- and the low-grade alkyl group A good cycloalkyl radical, or N(R8) R9-low-grade alkyl-O-R6: -- a hydrogen atom, halogeno low-grade alkyl, aryl, heterocycle, or N (R10) -- you may permute by R11, OH, or low-grade alkyl-O- low-grade -- an alkyl R7:hydrogen atom, low-grade alkyl, aryl, and heterocycle -- Are united with the same or nitrogen atom with which a hydrogen atom, low-grade alkyl, aryl or heterocycle however R8, R9 and R10, and R11, R12 and R13 adjoin by differing. Or N(R12) R13-R8, R9, R10, R11, R12, R13 : other hetero atoms The nitrogen-containing heterocycle which may have and may have the substituent can be formed.

A: An oxygen atom or -NR14-R14 : the low-grade alkyl which may have the hydrogen atom and the substituent, aryl, heterocycle, however R14 and R6 can form the nitrogen-containing heterocycle which may have other hetero atoms united with the adjoining nitrogen atom, and may have the substituent.

Alk1 or Alk2: -- the same -- or, even if it differs and has branching Even if it is good and has the substituent Good low-grade alkylene, low-grade ARUKENIREN, Or low-grade alkynylene k and n : The same It differs. 1 Or 2 or 3p and q: -- the same -- or it differs, and it is p+q<=1 when 0, 1m:1, or 2r:0, 1, or 2 X:S (O) m, -C(=O)- or -C(=S)-Y:association, oxygen atom, sulfur atom, and -SO-, -S(O)2- or a -NR15-radical, however Y are association. In addition, q is p and0, and when Y is association, at least one of R3, R3', R4, and the R4' shows radicals other than a hydrogen atom.

R15: -- the low-grade alkyl, the aryl Z1, or Z2: which may have the low-grade alkyl which may have the hydrogen atom and the substituent, aryl, -C(=O)-R16 or the -C(=O)-O-R16R16:hydrogen atom, and the

substituent -- the same -- or -- differing -- CH or a nitrogen atom

Furthermore, this invention relates to the physic which makes an active principle the cyanophenyl derivative shown by the above-mentioned general formula, or its salt permitted pharmaceutically. Furthermore, it is the therapy agent of the disease from which the androgen which makes an active principle preferably the cyanophenyl derivative shown by the general formula (I) or its salt permitted pharmaceutically serves as an exacerbation factor, and they are a prostatic cancer, prostatomegaly, masculinism, a virilism, the baldness, the acne, and the seborrhea as a disease from which the androgen serves as an exacerbation factor. It is a physic constituent for the therapy of the prostatic cancer which makes an active principle most preferably the cyanophenyl derivative shown by the general formula (I), or its salt permitted pharmaceutically, and prostatomegaly.

[0007]

[Embodiment of the Invention] It is as follows when the compound shown by the general formula (I) is explained further. In the definition of the general formula of this specification, especially the vocabulary that "low-grade" becomes unless it refuses means the straight chain whose carbon numbers are 1 thru/or six pieces, or the chain of the letter of branching. the aryl which may have the substituent -- it may pass and the terrorism ring or the cycloalkyl radical may have 1 thru/or three substituents on the ring. Although a substituent means the usual substituent commonly used in the field concerned of the radical permuted Even if it permutes by OH Good low-grade alkyl, OH, low-grade alkyl-O-CO-, low-grade alkyl-O-, and low-grade alkyl-O-low-grade alkyl and low-grade alkyl-O-low-grade alkyl-O-, low-grade alkyl-S-, low-grade alkyl-S(=O)-, low-grade alkyl - S (O) 2-, low-grade alkyl-C (=O)-, low-grade alkyl-C (=O)-O-, low-grade alkyl-CO-NH-, halogeno low-grade alkyl, and halogeno low-grade alkyl-O-, halogeno low-grade alkyl-O-low-grade alkyl -, cycloalkyl [with a good permutation], cycloalkyl-low-grade alkyl [with a good permutation] -, halogen atom, and cyano , -- NO₂ and NH₂ -- Even if it permutes by oxo-, carboxyl and low-grade alkyl Even if it permutes by low-grade alkyl-O-, 1, two low-grade alkyls, low-grade alkyl-C(=O)-, or low-grade alkyl-O-C(=O)-permuted by good carbamoyl, monochrome or JI low-grade alkylamino, monochrome, or JI low-grade alkylamino Good amino, amino-O-, 1 Or even if it permutes by two low-grade alkyls Good sulfamoyl, aryl with a good permutation, aryl-low-grade alkyl with a good permutation, aryl-low-grade alkyl-O[with a good permutation]-, aryl-O- with a good permutation, aryl-S- with a good permutation; permutation good aryl-CO-, aryl-SO- with a good permutation, aryl-SO₂- with a good permutation, Aryl-CO-NH- with a good permutation, aryl-SO₂-NH- with a good permutation, heterocycle with a good permutation, heterocycle-O[with a good permutation]-, heterocycle-S- with a good permutation, heterocycle-CO- with a good permutation, heterocycle-SO- with a good permutation, heterocycle-SO₂- with a good permutation, Heterocycle-low-grade alkyl - with a good permutation, Heterocycle-low-grade alkyl-O-low-grade alkyl [with good heterocycle-CO-NH- with a good permutation, heterocycle-SO₂-NH- with a good permutation, heterocycle-low-grade alkyl-O- with a good permutation, heterocycle-low-grade alkyl-CO- with a good permutation, and permutation] - etc. is mentioned. Preferably Halogen atom, low-grade alkyl, and low-grade alkyl-O-, low-grade alkyl-C(=O)-, low-grade alkyl-O-C(=O)-, low-grade alkyl-S-, low-grade alkyl-S(=O)-, low-grade alkyl-S(O)2-, low-grade alkyl-O-low-grade alkyl-O-, cyano Nitroglycerine, oxo-(=O),

BEST AVAILABLE COPY

* NOTICES *

JPO and NCIPPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

~~BEST AVAILABLE COPY~~

OPERATION

(antagonist operation)

The nature transformer cell of a CHO/MMTV stable form, and CHO / nature transformer cell of an SV40 stable form were scattered on 1x104 RUMINO plates for 96well cell cultures, respectively, and this invention compound was added to DHT (last concentration 0.3nM) and coincidence 6 - 8 hours after. It is 1% 18 hours after compound addition. Triton-X and 10% 20micro of solutions 1 containing glycerol is added, a cell is melted, and it is 0.47mM. 100micro of luciferase substrate liquid 1 containing luciferin is added, the amount of luminescence is measured using RUMINO meter, and he is Homo sapiens about these. It considered as the activity of the luciferase obtained by the MMTV-LTR imprint activation and the nonspecific SV40 promotor imprint activation by the androgen receptor. Imprint activation depressant action with this invention compound was computed by the following formulas as a rate of inhibition to the transcriptional activity guided by 0.3nM DHT.

The rate of inhibition (%) = $100 \frac{(I' - X')}{(I' - B)}$ I':0.3nM B:(MMTV luciferase activity)/(SV40 luciferase activity) X' with which it is not dealt [(MMTV luciferase activity) / (SV40 luciferase activity)] at the time of adding only DHT : this invention compound and 0.3nM DHT IC50 was calculated from the concentration of this invention compound with which the rate of inhibition computed by the (MMTV luciferase activity) / (SV40 luciferase activity) the above-mentioned approach at the time of adding to coincidence becomes 50%.

[0046] 2. Rat The venter prostate gland was extracted from the 20-weeks old male Wistar rat 24 hours after [of the evaluation (1) rat prostate gland cytoplasm fractionation of the avidity to an androgen receptor] preparation testis extraction. At-long-intervals alignment separation of the supernatant liquid was carried out for 223,000xgx 60 minutes at the pan after homogenization and 800xgx 20-minute alignment separation at long intervals, supernatant liquid was collected, and cytoplasm fractionation was obtained.

(2) It is a rat about what prepared [ml] the cytoplasm fractionation obtained by measurement (1) of the specific binding of 3H-MIBORERON to a prostate gland cytoplasm androgen receptor in 1mg /by protein concentration. It considered as the androgen receptor solution. Rat They are 3H-MIBORERON and triamcinolone in 400micro of androgen receptor solutions 1. In addition, the last capacity was set to 0.5ml so that it might become 1nM, 1microM, and 5% by the last concentration about acetate and dimethyl sulfoxide (DMSO), respectively. 0.05% after putting at 4 degrees C for 18 hours Dextran - T70 and 0.5% Darko After having added 500micro of solutions 1 containing G-60, mixing and putting for 15 minutes at 4 degrees C, centrifugal separation was carried out and supernatant liquid was collected. It is a biotechnology flow in 600micro of collected supernatant liquid 1. 5ml is added, radioactivity is measured after mixing, and it is a rat. The total amount of association of 3H-MIBORERON to an androgen receptor was calculated. In addition, the amount of nonspecific association asked for the DMSO solution which contains MIBORERON of a non-indicator instead of the above-mentioned DMSO like the above so that the non-indicator MIBORERON last concentration might be set to 40microM. It considered as the amount of specific bindings which combined the difference of the total amount of association, and the amount of nonspecific association with the androgen receptor.

[0047] (3) Rat when change concentration, the DMSO solution containing the inhibition activity this invention compound of this invention compound to the specific binding of 3H-MIBORERON is made to react like (2) in addition to 3H-MIBORERON and coincidence and this invention compound exists The amount of specific bindings of 3H-MIBORERON combined with the androgen receptor was calculated. From this value and value calculated by (2), IC50 of the inhibition activity of this invention compound to the specific binding of 3H-MIBORERON was calculated. Furthermore, it asked for the dissociation constant Ki by formula * of Cheng

and Prusoff from IC50.

* :Cheng Y.C.and Prusoff W.H. and Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which cause 50% inhibition of an enzymatic reaction., Biochem.pharmacol., 22, 3099 (1973) [0048] 3. It is this invention compound to the male Wistar rat of a 10 weeks old prostate gland contraction operation to a mature male rat 0.5% It suspended in the methyl cellulose solution and continuation internal use was carried out for 1 15 days once per day. The wet weight of a venter prostate gland was measured 6 hours after the last administration, and the prostate gland contraction operation of this invention compound was considered. The prostate gland contraction operation of this invention compound was computed by the following formulas by making into a castration group the group which castrated the group which prescribed only a trial group and methyl cellulose for the patient for the group which prescribed this invention compound for the patient just before a control group and administration, and prescribed only methyl cellulose for the patient after that.
Reduction percentage (%) = $100(B-A)/(B-C)$

A: venter prostate gland wet weight B: of a trial group -- the venter prostate gland wet weight of the venter prostate gland wet weight C:castration group of a control group -- the ED50 value was computed by straight-line recursion from the reduction percentage for which it asked by this. From these test results, the anti-androgen operation of this invention compound was checked. Therefore, this invention compound is useful as a therapy agent of diseases, such as the prostatic cancer from which the androgen serves as an exacerbation factor, prostatomegaly, masculinism, a virilism, baldness, acne, and seborrhea.

[Translation done.]

BEST AVAILABLE COPY

* NOTICES *

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

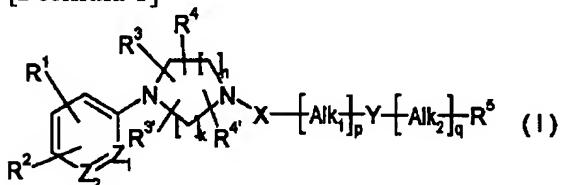
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The cyanophenyl derivative shown by the following general formula (I), or its salt.

[Formula 1]



BEST AVAILABLE COPY

(The notation in a formula shows following semantics.) R1, R2 : The same or -- differing -- hydrogen atom, halogen atom, cyano , halogeno low-grade alkyl, nitroglycerine, carboxyl, low-grade alkyl, and R6-A-, R7-S(O) r-, low-grade alkyl-C(=O)- or the low-grade alkyl-O-C(=O)-radical R3, R3', R4, and R4': -- the same -- or it is carbamoyl group and low-grade alkyl-C(=O)- or the low-grade alkyl-O-C(=O)-radical which is different and -grada may be permuted by the hydrogen atom, the low-grade alkyl group, 1, or two low-grade alkyl groups R3; R3', R4, or R4' two nitrogen atoms It combines with the same or a different carbon atom of the arbitration on the included saturation ring.

R5 : even if it has a hydrogen atom, halogeno low-grade alkyl, and a substituent Even if it has good aryl-low-grade alkyl-O- and a substituent Even if it has 1, the carbamoyl which may be carried out 2 ****s or the aryl which may have the substituent, the heterocycle which may have the substituent, and a substituent by good heterocycle-low-grade alkyl-O-, carboxyl, and low-grade alkyl-O-C(=O)- and the low-grade alkyl group A good cycloalkyl radical, or N(R8) R9-low-grade alkyl-O-R6: -- a hydrogen atom, halogeno low-grade alkyl, aryl, heterocycle, or N (R10) -- you may permute by R11, OH, or low-grade alkyl-O- low-grade -- an alkyl R7:hydrogen atom, low-grade alkyl, aryl, and heterocycle -- Are united with the same or nitrogen atom with which a hydrogen atom, low-grade alkyl, aryl or heterocycle however R8, R9 and R10, and R11, R12 and R13 adjoin by differing. Or N(R12) R13-R8, R9, R10, R11, R12, R13 : other hetero atoms The nitrogen-containing heterocycle which may have and may have the substituent can be formed.

A: An oxygen atom or -NR14-R14 : the low-grade alkyl which may have the hydrogen atom and the substituent, aryl, heterocycle, however R14 and R6 can form the nitrogen-containing heterocycle which may have other hetero atoms united with the adjoining nitrogen atom, and may have the substituent.

Alk1 or Alk2: -- the same -- or, even if it differs and has branching Even if it is good and has the substituent Good low-grade alkylene, low-grade ARUKENIREN, Or low-grade alkynylene k and n : The same It differs. 1 Or 2 or 3p and q: -- the same -- or it differs, and it is p+q<=1 when 0, 1m:1, or 2r:0, 1, or 2 X:S (O) m, -C(=O)- or -C(=S)-Y:association, oxygen atom, sulfur atom, and -SO-, -S(O)2- or a -NR15-radical, however Y are association. In addition, q is p and0, and when Y is association, at least one of R3, R3', R4, and the R4' shows radicals other than a hydrogen atom.

R15: -- the low-grade alkyl, the aryl Z1, or Z2: which may have the low-grade alkyl which may have the hydrogen atom and the substituent, aryl, -C(=O)-R16 or the -C(=O)-O-R16R16:hydrogen atom, and the substituent -- the same -- or -- differing -- CH or a nitrogen atom

[Claim 2] Physic which makes an active principle a cyanophenyl derivative or its salt permitted pharmaceutically according to claim 1

[Translation done.]

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 2001-261857
 (43) Date of publication of application : 26.09.2001

(51) Int.Cl.

C07D241/04
 A61K 31/495
 A61K 31/498
 A61K 31/5355
 A61K 31/541
 A61K 31/551
 A61P 13/08
 A61P 35/00
 A61P 43/00
 C07D233/02
 C07D243/08
 C07D295/18
 C07D401/08
 C07D401/12
 C07D403/06
 C07D403/10
 C07D403/12
 C07D403/14
 C07D405/08
 C07D405/12
 C07D409/08

BEST AVAILABLE COPY

(21) Application number : 2000-074999
 (22) Date of filing : 17.03.2000

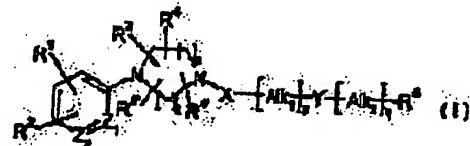
(71) Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD
 (72) Inventor : TANIGUCHI NOBUAKI
 IMAMURA MASAKAZU
 KINOYAMA ISAO
 MITSUMIZU KYOTOMO
 KAWANAMI EIJI
 OKADA MINORU
 KAMITOKU HIROSHI

(54) CYANOPHENYL DERIVATIVE

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a cyanophenyl derivative having an anti-androgen activity and useful for the prevention and treatment of prostate cancer, prostate hypertrophy, etc.

SOLUTION: This cyanophenyl derivative is piperzino-substituted new cyanophenyl derivative expressed by the formula (1) in which a substituted carbamoyl or substituted sulfamoyl group which has an aryl or a hetero ring, etc., which is allowed to have a substituted group, bonds with nitrogen atom on its piperazine ring, and a medicine using the above as an active ingredient is provided. As the concrete example of the compound (1), trans-4-[4-(4-fluorobenzoyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile is cited.



6/9/4

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

014237336 **Image available**

WPI Acc No: 2002-058034/ 200208

XRAM Acc No: C02-016929

Use of cyanophenyl derivatives as antiandrogenic agents for preventing or treating e.g. prostatic cancer, alopecia and acne

Patent Assignee: YAMANOUCHI PHARM CO LTD (YAMA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2001261657	A	20010926	JP 200074999	A	20000317	200208 B

Priority Applications (No Type Date): JP 200074999 A 20000317

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes	BEST AVAILABLE
JP 2001261657	A	27	C07D-241/04		

Abstract (Basic): JP 2001261657 A

NOVELTY - Use of cyanophenyl derivatives (1-1) or their salts as potent antiandrogenic agents is claimed.

DETAILED DESCRIPTION - Use of cyanophenyl derivatives of formula (1-1), and their pharmaceutically acceptable salts as antiandrogenic agents is claimed.

R1, R2=H, halo, cyano, a halo-lower alkyl, nitro, carboxyl, a lower alkyl, R6-A-, R7-S(O)r-, a lower alkyl-(O)-CO-;

R3, R3', R4, R4'=H, a lower alkyl, an optionally 1-2 lower alkyl substituted carbamoyl, a lower alkyl-(O)CO- group, bound with C atom in a saturated ring containing 2 nitrogen atoms;

R5=H, a halo-lower alkyl, an optionally substituted (aryl-lower alkyl-O-, a heterocyclic-lower alkyl-O- group, an aryl, a hetero ring, cycloalkyl), carboxyl, a lower alkyl-OCO-, an optionally 1-2 lower alkyl substituted carbamoyl, or -N(R8)R9-lower alkyl-O-;

R6=H, a halo-lower alkyl, an aryl, a heterocycle or -N(R10)R11, OH or an optionally lower alkyl-O- substituted lower alkyl group;

R7=H, a lower alkyl, an aryl, a heterocyclyl, or -N(R12)R13;

R8 - R13=H, a lower alkyl, an aryl or a heterocyclyl; or

R8+R9, R10+R11 and R12+R13=an optionally substituted nitrogen containing heterocycle together with other hetero atom and neighboring nitrogen atom;

A=Oxygen atom or -NR14-;

R14=H, an optionally substituted lower alkyl, aryl or heterocycle; or

R14+R6=a nitrogen containing heterocycle together with neighboring nitrogen atom optionally further containing the other hetero atom;

Alk1, Alk2=a lower (alkylene, alkenylene, or alkynylene) group;

Casterisk=(CH₂)_n;

Casteriskasterisk=(CH₂)_k;

k, n=1, 2 or 3;

p, q=0 or 1;

m=1 or 2;

r=0, 1 or 2;

X=S(O)_m. -CO- or -CS-;

Y=a bond, O, S, -SO-, -SO₂- or -NR15- ;

R15=H, an optionally substituted lower alkyl, an aryl, -CO-R16 or

BEST AVAILABLE

-COO-R16;

R16=H or an optionally substituted lower alkyl group;

Z1, Z2=CH or N;

Provided when:

(1) Y=bond, then p+q=1 or less; and

(2) p, q=0 and Y=bond, then, at least one of R3, R3', R4, R4' is other than hydrogen atom.

ACTIVITY - Antiandrogenic; cytostatic; dermatological, antiseborrheic; antiinfertility.

Test details are described but no results are given.

MECHANISM OF ACTION - None given in the source material.

USE - For prevention and treatment of prostatic cancer and hypertrophy, virilism, hypertrichiasis, alopecia, acne and seborrhea.

ADVANTAGE - Potent antiandrogenic activity with little effect on blood sexual hormone.

pp; 27 DwgNo 0/0

Title Terms: CYANOPHENYL; DERIVATIVE; ANTIANDROGENIC; AGENT; PREVENT; TREAT ; PROSTATE; CANCER; ALOPECIA; ACNE

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-241/04

International Patent Class (Additional): A61K-031/495; A61K-031/496;

A61K-031/5355; A61K-031/541; A61K-031/551; A61P-013/08; A61P-035/00; A61P-043/00; C07D-233/02; C07D-243/08; C07D-295/18; C07D-401/06; C07D-401/12; C07D-403/06; C07D-403/10; C07D-403/12; C07D-403/14; C07D-405/06; C07D-405/12; C07D-409/06

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B05-B01B; B07-H; B14-H01; B14-N07A; B14-N17; B14-R02; N02-C

Chemical Fragment Codes (M2):

01 F011 F012 F014 F015 F553 G013 G015 G100 H1 H141 H2 H201 H211 H6 H601 H641 H685 J0 J011 J3 J331 K0 L1 L143 M210 M211 M240 M282 M311 M321 M344 M353 M391 M413 M510 M521 M532 M540 M781 M904 M905 P611 P633 P930 P943 RA5ZPX-K RA5ZPX-T RA5ZPX-U

02 C316 F011 F012 F014 F015 F553 G015 G100 H1 H141 H2 H201 H211 H6 H685 K0 K3 K353 L1 L143 M210 M211 M240 M271 M281 M282 M311 M321 M344 M353 M391 M413 M510 M521 M531 M540 M781 M904 M905 P611 P633 P930 P943 RA5ZPY-K RA5ZPY-T RA5ZPY-U

03 C316 F011 F012 F014 F015 F553 G015 G100 H1 H141 H2 H201 H211 H6 H685 K0 K3 K353 L1 L143 M210 M211 M212 M240 M271 M281 M282 M311 M321 M344 M353 M391 M413 M510 M521 M531 M540 M781 M904 M905 P611 P633 P930 P943 RA5ZPZ-K RA5ZPZ-T RA5ZPZ-U

04 C316 F011 F012 F014 F015 F553 G010 G015 G100 H1 H141 H2 H201 H211 H6 H685 K0 K3 K353 L1 L143 M210 M211 M240 M282 M311 M322 M342 M344 M353 M373 M391 M413 M510 M521 M532 M540 M781 M904 M905 P611 P633 P930 P943 RA5ZQ0-K RA5ZQ0-T RA5ZQ0-U

05 C316 F011 F012 F014 F015 F553 G015 G100 H1 H141 H2 H201 H211 H6 H602 H681 H685 K0 K3 K353 L1 L143 M210 M211 M240 M282 M311 M322 M342 M344 M353 M362 M391 M413 M510 M521 M531 M540 M781 M904 M905 P611 P633 P930 P943 RA5ZQ1-K RA5ZQ1-T RA5ZQ1-U

06 C116 C216 C316 F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F021 F029 F431 F523 F543 F553 F560 G001 G002 G003 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G019 G020 G021 G022 G029 G030 G040 G050 G100 G111 G112 G113 G221 G299 G553 G563 H1 H100 H101 H102 H103 H121 H122 H123 H141 H142 H143 H181 H182 H2 H201 H211 H321 H322 H341 H342 H401 H402 H403 H441 H442 H481 H494 H498 H521 H522 H523 H541 H542 H543 H561 H581 H582 H583 H584 H592 H594 H596 H598 H599 H600 H608 H609 H621 H622 H641 H642 H681 H682 H683 H689 H721 H722 H731 J011 J012 J013

J014 J111 J112 J131 J132 J171 J211 J212 J231 J232 J271 J321 J341
J361 J371 J372 J373 J390 J521 J522 J592 J599 K353 K399 K432 K433
K442 K499 K640 K699 K830 K850 K899 K920 K930 K999 L142 L143 L199
L410 L420 L431 L432 L440 L450 L461 L462 L463 L471 L472 L499 L531
L532 L550 L599 L640 L650 L660 L699 L930 L941 L943 L999 M113 M116
M119 M121 M122 M123 M124 M125 M126 M129 M141 M142 M143 M146 M147
M149 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224
M225 M226 M231 M232 M233 M240 M261 M262 M271 M272 M273 M280 M281
M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M320 M321 M322 M323 M331
M332 M333 M334 M340 M342 M343 M344 M349 M353 M362 M372 M373 M381
M382 M383 M391 M392 M393 M413 M510 M521 M522 M523 M530 M531 M532
M533 M540 M541 M630 M640 M650 M781 M904 M905 P611 P633 P930 P943
0054-17701-K 0054-17701-T 0054-17701-U 00346 00347 00401 00403

07 C116 C216 C316 F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F021
F029 F431 F523 F543 F553 F560 G001 G002 G003 G010 G011 G012 G013
G014 G015 G016 G019 G020 G021 G022 G029 G030 G040 G050 G100 G111
G112 G113 G221 G299 G553 G563 H1 H100 H101 H102 H103 H121 H122 H123
H141 H142 H143 H181 H182 H2 H201 H211 H321 H322 H341 H342 H401 H402
H403 H441 H442 H481 H494 H498 H521 H522 H523 H541 H542 H543 H561
H581 H582 H583 H584 H592 H594 H596 H598 H599 H600 H608 H609 H621
H622 H641 H642 H681 H682 H683 H689 H721 H722 H731 J011 J012 J013
J014 J111 J112 J131 J132 J171 J211 J212 J231 J232 J271 J321 J341
J361 J371 J372 J373 J521 J522 J592 J599 K0 K222 K3 K340 K351 K352
K353 K399 K432 K433 K442 K499 K640 K699 K830 K850 K899 K920 K930
K999 L142 L143 L199 L410 L461 L462 L463 L471 L472 L499 L532 L550
L599 L640 L650 L660 L699 L930 L941 L943 L999 M113 M116 M119 M121
M122 M123 M124 M125 M126 M129 M141 M142 M143 M146 M147 M149 M210
M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226
M231 M232 M233 M240 M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311
M312 M313 M314 M315 M316 M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M334
M340 M342 M343 M344 M349 M353 M362 M372 M373 M381 M383 M391 M392
M393 M413 M510 M521 M522 M523 M530 M531 M532 M533 M540 M541 M630
M640 M650 M781 M904 M905 P611 P633 P930 P943 0054-17702-K
0054-17702-T 0054-17702-U 00346 00347 00401 00403

08 A428 A940 A970 B515 B720 B743 B770 B813 B831 C017 C100 C710 C720
C801 C803 C804 C805 C806 C807 G010 G019 G100 M1 M121 M129 M144 M280
M320 M411 M510 M520 M533 M540 M630 M730 M904 M905 RA2EBK-K RA2EBK-C
00346 00347 00401 00403

Ring Index Numbers: ; 00346; 00347; 00401; 00403; 00346; 00347; 00401;
00403

Specific Compound Numbers: RA5ZPX-K; RA5ZPX-T; RA5ZPX-U; RA5ZPY-K; RA5ZPY-T
; RA5ZPY-U; RA5ZPZ-K; RA5ZPZ-T; RA5ZPZ-U; RA5ZQ0-K; RA5ZQ0-T; RA5ZQ0-U;
RA5ZQ1-K; RA5ZQ1-T; RA5ZQ1-U; RA2EBK-K; RA2EBK-C

Generic Compound Numbers: 0054-17701-K; 0054-17701-T; 0054-17701-U;
0054-17702-K; 0054-17702-T; 0054-17702-U

Key Word Indexing Terms:

01 489785-0-0-0-CL, USE 489786-0-0-0-CL, USE 489787-0-0-0-CL, USE
489788-0-0-0-CL, USE 489789-0-0-0-CL, USE 315612-0-0-0-CL
0054-17701-CL, USE 0054-17702-CL, USE

BEST AVAILABLE COPY